

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1898

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 12 Janvier 1898, à 1 heure

PAR

Gaston ARGENSON

Né à Paris le 23 octobre 1869

RECHERCHES

SUR

L'ACÉTONURIE

Président : M. GAUTIER, professeur.

Juges : MM. PINARD, professeur.

VARNIER et CHASSEVANT, agrégés.

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur
les diverses parties de l'enseignement médical.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

HENRI JOUVE

15, Rue Racine, 15

1898

130

130

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1898

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 12 Janvier 1898, à 1 heure

PAR

Gaston ARGENSON

Né à Paris le 23 octobre 1869

RECHERCHES

SUR

L'ACÉTONURIE

Président : M. GAUTIER, professeur.

Juges : MM. PINARD, professeur.

VARNIER et CHASSEVANT, agrégés.

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur
les diverses parties de l'enseignement médical.*



PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

HENRI JOUVE

15, Rue Racine, 15

1898

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Doyen	M. BROUARDEL
Professeurs	MM.
Anatomie	FARABEUF.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale	DEBOVE.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils	Mathias DUVAL
Matière médicale et Pharmacologie	TERRIER.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	LANDOUZY.
Médecine légale	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée	LABOULBÈNE.
	CHANTEMESSE
	POTAIN.
Clinique médicale	JACCOUD.
	HAYEM.
	DIEULAFOY
	GRANCHER.
Maladies des enfants	JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des mala-	FOURNIER.
dies de l'encéphale	RAYMOND.
Clinique des maladies syphilitiques	BERGER.
Clinique des maladies nerveuses	DUPLAY.
	LE DENTU.
	TILLAUX.
Clinique chirurgicale	PANAS.
Clinique ophthalmologique	GUYON
Clinique des maladies des voies urinaires	N.
Clinique d'accouchement	PINARD.

Agrégés en exercice :

MM.	MM.	MM.
ACHARD.	GLEY.	REITTERER.
ALBARRAN.	HARTMANN.	RICARD.
ANDRÉ.	HEIM.	ROGER.
BAR.	LEJARS.	SEBILEAU.
BONNAIRE.	LETULIE.	THIERY.
BROCA.	MARFAN.	THOINOT.
CHARRIN.	MARIE.	TUFFIER.
CHASSEVANT.	MENETRIER.	VARNIER.
DELBET.	NELATON.	WALTHER.
GAUCHER.	NETTER.	WEISS.
GILBERT.	POIRIER, chef des	WIDAL.
GILLES DE LA TOURETTE.	trav. anatomiques.	WURTZ.

SECRÉTAIRE DE LA FACULTÉ : M. CH. PUPIN.

Par délibération, en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAÎTRE :

Le professeur A. Muller

HOMMAGE RECONNAISSANT.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

Monſieur le professeur A. Gautier

Professeur à la Faculté de médecine

Membre de l'Institut

Membre de l'Académie de Médecine.

INTRODUCTION

La présence de l'acétone dans les urines, a donné lieu à un assez grand nombre de travaux, surtout en Allemagne, à cause du rôle que l'on faisait jouer à l'acétone dans la production du coma diabétique. Aussi la plupart des mémoires consacrés à cette question tendent-ils à démontrer ou à nier la réalité de ce rôle sans avoir pu jusqu'ici apporter au problème une solution certaine.

Il m'a semblé que tout l'intérêt de l'acétonurie ne réside pas dans ses rapports avec le coma diabétique et, entre autres choses, il m'a paru intéressant de reprendre la question si controversée de l'acétonurie normale et celle-ci étant prouvée de chercher à expliquer la présence de l'acétone dans l'économie. Là, nombre de théories étaient en présence, la plupart incomplètes et d'ailleurs peu satisfaisantes, entre lesquelles il fallait faire un choix. Mais avant tout il était nécessaire d'étudier avec soin les réactions de l'acétone, car j'avais eu l'occasion de remarquer, au laboratoire, qu'un certain nombre d'entre elles étaient

mal connues. De plus, si l'on voulait déterminer le rôle de l'acétone dans la pathogénie de certaines affections, les recherches qualitatives devenaient insuffisantes et il était alors nécessaire d'avoir recours à un procédé de dosage simple et suffisamment précis.

Je n'ai pas la prétention d'avoir complètement élucidé les points obscurs de cette question en réalité très complexe. Mais j'ai fait de nombreuses expériences et c'est à l'exposition de leurs résultats que j'accorderai la plus grande place, reléguant au second plan l'interprétation que j'ai cru pouvoir en donner. Les théories se succèdent, les faits restent ; aussi ai-je tenté d'en réunir le plus grand nombre, en apportant à leur observation la plus grande précision possible.

Voici quel est le plan suivant lequel je compte développer mon sujet : après un court chapitre dans lequel je ferai succinctement l'histoire de la question, je m'occuperai des moyens propres à caractériser l'acétone et je ferai une étude critique des réactifs proposés jusqu'ici. Un troisième chapitre sera consacré à l'exposé d'un nouveau procédé de dosage de l'acétone précédé d'une étude rapide de ceux qui ont été mis en usage antérieurement. Ces bases, en quelque sorte, de mon travail étant établies j'aborderai l'étude de l'acétonurie normale, réservant un chapitre spécial à des considérations sur ses variations. Puis j'exposerai le résultat de mes recherches sur

l'acétonurie pathologique et enfin dans un septième et dernier chapitre j'examinerai les diverses théories qui ont été proposées pour expliquer la présence de l'acétone dans l'organisme, et je tenterai, à mon tour, d'interpréter les faits, sinon d'une façon entièrement nouvelle, du moins personnelle dans quelques-unes de ses parties.

Avant d'entrer dans mon sujet, qu'il me soit permis d'adresser ici mes remerciements à mon excellent maître le professeur A. Muller ; c'est dans son laboratoire que les recherches qu'on va lire ont été effectuées et c'est grâce à ses précieux conseils qu'elles ont pu être menées à bien.





Digitized by the Internet Archive
in 2026

CHAPITRE PREMIER

Historique

Dès 1828, Von Stark avait observé que l'haleine des diabétiques qui meurent dans le coma possède une odeur caractéristique, mais ce fait était passé à peu près inaperçu et il faut arriver à Petters pour voir étudier de plus près ce phénomène.

Cet auteur rapporta en 1857 l'observation d'une femme de 50 ans. diabétique, qui fut prise d'accidents comateux, en même temps que l'on perçut dans son haleine et ses urines une odeur rappelant celle du chloroforme. Dans les urines, le sang et les viscères de cette malade, morte dans le coma, Petters montra, par la distillation, la présence de l'acétone.

En 1860, Kaulisch fit paraître un important travail sur l'acétonurie, dans lequel il avance un certain nombre d'hypothèses ingénieuses dont la plupart ne sont malheureusement appuyées que sur des faits incertains et une expérimentation insuffisante. Le premier, il fait provenir l'acétone d'une fermentation

se produisant dans l'économie aux dépens du sucre, sous l'influence de la sarcina ventriculi.

Kussmaul, en 1874, reprend l'étude de l'acétonurie et dans un travail étendu s'efforce de montrer que la présence de l'acétone dans le sang est la cause du coma diabétique.

Il est bon de faire remarquer ici que tout l'intérêt de l'acétonurie s'est concentré autour du coma diabétique et que c'est à rechercher ses relations avec cette redoutable complication que se sont attachés les auteurs que nous allons citer.

Les idées de Kussmaul eurent pendant plusieurs années de nombreux partisans parmi lesquels on peut citer Lécorché, Bourneville et Teinturier, de Gennevilliers, Penzoldt, Balthazar Forster, Kien, et cela jusqu'à l'apparition du mémoire de Frerichs. Dans ce travail, Frerichs nie le rôle pathogène de l'acétoné, montre par des expériences sur les animaux et sur l'homme que ce corps n'est pas toxique, fait ressortir que l'acétonurie n'est pas constante dans le coma diabétique et qu'on la trouve dans un certain nombre d'autres affections. Il n'admet pas non plus l'action pathogénique de l'acide acétylacétique et de son éther.

Les recherches de Jaksch, que nous aurons plusieurs fois l'occasion de citer au cours de ce travail, ont paru de 1882 à 1885 dans différentes publications et ont été réunies en un volume (1). Pour cet auteur, la

(1) Ueber Acetonurie und Diaceturie von R. von Jaksch. Berlin, 1885, Hirschwald.

présence de l'acétone dans les urines est un phénomène normal. Il l'attribue à la décomposition des matières albuminoïdes, sans préciser davantage le mécanisme de cette décomposition. Il note l'augmentation de l'excrétion de l'acétone dans certains états pathologiques et décrit une acétonurie fébrile, carcinomateuse, etc.

Il reconnaît que l'acide acétylacétique accompagne l'acétone et il donne de cette présence simultanée une interprétation sur laquelle nous reviendrons ultérieurement.

Von Jaksch qui a rapporté les résultats de l'examen des urines de 130 malades, s'est borné, il est vrai à des recherches qualitatives, pour lesquelles il s'est servi du réactif de Lieben.

Aussi un certain nombre d'auteurs, parmi lesquels nous citerons Romme, ont rejeté ses conclusions relativement à l'acétonurie normale, arguant de ce fait que le réactif de Lieben n'est pas caractéristique de l'acétone et que l'alcool en particulier donne lieu à la même réaction. Nous verrons, lorsque nous ferons l'étude de ce réactif quelle est la valeur qu'il faut attribuer à cette objection.

Dans son travail paru en 1883, Penzoldt étudie dans une première partie les moyens propres à caractériser l'acétone urinaire; il rejette l'emploi du réactif de Lieben et propose d'utiliser une solution alcoolique d'orthonitrobenzaldéhyde qui dans les

solutions d'acétone donne un précipité de bleu d'indigo.

Nous verrons plus loin que ce procédé ne donne des résultats qu'avec des liqueurs d'acétone de titre assez élevé. Ainsi s'expliquent les résultats de Penzoldt qui nie l'acétonurie physiologique affirmée par Jaksch et soutient que l'acétonurie est inconstante dans le diabète, les fièvres graves, etc.

La deuxième partie de son travail est consacrée à l'étude des rapports de l'acétonurie et du coma diabétique. Après des expériences sur les animaux, chez lesquels il obtint par inhalation de l'acétone des phénomènes d'intoxication rappelant le coma diabétique, il se rallie pleinement à l'opinion de Kussmaul.

De Gennes en 1884, s'attache à montrer le rôle pathogène de l'acétone et veut voir dans la fermentation du glucose, sous l'influence d'un ferment particulier, l'origine de l'acétone urinaire. Il analyse longuement les recherches de Talamon consacrées à la découverte de ce micro organisme spécial, lesquelles recherches sont d'ailleurs restées sans résultats.

De 1883 à 1885 des travaux importants sont publiés par Tappeiner, Albertoni et Pisenti, Rupstein, dans lesquels ces auteurs étudient surtout le mode de production de l'acétone dans l'organisme, laissant de côté son action pathogène, la question leur paraissant jugée par la négative.

En France c'est à l'opinion opposée que l'on

s'arrête généralement et là, comme d'ailleurs en Allemagne, le débat semblant clos, les travaux sur l'acétonurie se font rares. Nous signalerons cependant le travail de Baginsky qui confirme les résultats de Von Jaksch et fait une étude spéciale de l'acétonurie chez les enfants.

Les idées de Frerisch, acceptées en Allemagne par la majorité des auteurs, trouvent en France vers cette époque un certain nombre de partisans.

Romme, dans sa thèse inaugurale, tente de réagir contre cette tendance et soutient énergiquement la théorie de Kussmaul.

Il rappelle les résultats positifs des expériences de Kien, de Forster, de Penzoldt, de Gennes, et en institue de nouvelles sur la toxicité de l'acétone. Il combat les assertions de Jaksch relativement à l'acétonurie physiologique et veut voir dans l'excrétion de l'acétone l'expression d'un état pathologique.

Signalons la très complète revue d'ensemble publiée par M. G. Lyon en 1889 dans la Gazette des Hôpitaux, où sont très impartialement exposées les théories du coma diabétique.

En 1892 paraît un important travail de Engel dont les recherches quantitatives ont malheureusement été exécutées à l'aide d'un procédé de dosage très défectueux. Il confirme, à peu près intégralement, les conclusions de Jaksch.

Ce travail est le dernier qui renferme une étude

complète de l'acétonurie. Ceux qui ont suivi ne traitent guère que des points particuliers de la question. Parmi eux nous citerons le mémoire de Conti sur la toxicité des urines riches en acétone et celui de Vicarelli sur l'acétonurie dans la grossesse, lequel arrive à cette conclusion assez surprenante, que chez les femmes enceintes l'acétonurie indique la mort du fœtus.

Enfin les récents travaux de Hirschfeld renferment d'intéressantes conclusions, sur lesquelles nous aurons plus loin l'occasion de nous étendre.

On voit par ce court exposé, dans lequel nous n'avons cependant cité que les travaux les plus importants, combien est riche la bibliographie de l'acétonurie et combien aussi sont nombreuses les contradictions entre les auteurs les plus autorisés.

Au cours de ce travail nous signalerons d'ailleurs les mémoires auxquels nous empruntons des arguments ou que nous combattons, et dont l'énumération complète en ce chapitre, eut été fastidieuse.



CHAPITRE II

Recherche de l'acétone urinaire.

Les auteurs qui ont étudié l'acétonurie ont employé, pour caractériser l'acétone, un très grand nombre de réactions. Nous allons montrer, dans ce chapitre, que les divergences des résultats ont eu surtout pour origine l'insuffisance de réactions considérées comme caractéristiques de l'acétone.

Réaction de Lieben. — Une des réactions qui a été le plus employée, en même temps qu'elle est une des plus anciennes, est la réaction de Lieben : si à une liqueur renfermant de l'acétone on ajoute une solution d'iode dans l'iodure de potassium et une lessive de potasse ou de soude jusqu'à décoloration, on voit se former un précipité jaune d'iodoforme, en même temps que se développe l'odeur si caractéristique de ce dernier corps.

Cette réaction est d'une sensibilité extrême : une solution d'acétone à 5 millig. par litre donne un trouble très appréciable et l'odeur de l'iodoforme est per-

que avec une solution encore plus faible. On a fait à ce réactif le reproche de n'être pas caractéristique de l'acétone et en particulier de donner la même réaction avec l'alcool. Ce reproche était grave, étant donné l'usage si répandu de l'alcool et la possibilité de son passage dans les urines. Mais nous allons voir qu'il n'a pas toute l'importance qu'on serait tenté de lui accorder. En effet la réaction est beaucoup moins sensible avec l'alcool qu'avec l'acétone et j'ai constaté qu'une liqueur d'alcool à 1/1000 donne un trouble à peine sensible et seulement au bout d'un certain temps. De plus nous verrons dans un instant qu'une modification apportée à la réaction de Lieben permet d'éviter la confusion.

Les autres corps avec lesquels on peut obtenir la réaction de Lieben n'existent pas dans les urines.

Il résulte de ce qui précède que l'emploi de la réaction de Lieben est suffisant dans la majorité des cas pour caractériser l'acétone et que sa facile exécution et sa sensibilité doivent la faire conseiller.

Nous verrons par la suite que nos recherches personnelles ont confirmé les résultats annoncés par les auteurs qui ont recherché l'acétone au moyen de cette réaction.

Il ne faut pas compter caractériser l'acétone dans les urines en nature au moyen de la réaction de Lieben ; il faut soumettre le liquide à la distillation ; on sépare ainsi l'acétone des corps fixes ou moins

volatils et le liquide distillé est d'autant plus riche en acétone qu'on a recueilli une fraction plus petite du volume soumis à la distillation. Nous reviendrons d'ailleurs là-dessus à propos du dosage de l'acétone.

C. le Nobel proposa de remplacer la potasse par l'ammoniaque afin de pouvoir distinguer si le liquide renfermait de l'acétone ou de l'alcool.

En effet, dans ces conditions, il se forme par l'action de l'iode sur l'ammoniaque de l'iodure d'azote qui se transforme en iodoforme si la liqueur renferme de l'acétone, laquelle transformation n'a pas lieu si la liqueur renferme de l'alcool.

Cette substitution n'a d'autre inconvénient que de diminuer considérablement la sensibilité de la réaction. J'ai constaté que celle-ci n'était appréciable qu'avec les liqueurs d'acétone à $\frac{1}{10,000}$ tandis que la réaction de Lieben donne un résultat positif avec une liqueur à $\frac{1}{1,000,000}$.

Réaction de Legal. — Weil avait montré que la créatinine donne avec le nitro-prussiate de soude et la soude une coloration rouge qu'une goutte d'acide acétique fait passer au vert puis au bleu.

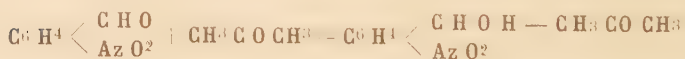
Legal a étendu cette réaction à l'acétone et a montré qu'on pouvait l'utiliser pour rechercher ce corps dans les urines. Il est bien entendu qu'on doit opérer sur le produit de distillation des urines pour éliminer la créatinine qui y existe normalement.

Cette réaction n'est pas caractéristique de l'acétone et M. G. Denigès (Bull. de la Soc. chim. 5 septembre 1896) a montré qu'elle s'étendait à tous les corps renfermant le groupe acétyle ou ses dérivés. De plus elle n'est pas très sensible. J'ai en effet constaté qu'elle ne commence à être nette qu'avec les liqueurs renfermant au moins 0 gr. 50 d'acétone par litre. Elle est plus sensible avec les aldéhydes et de plus, tandis que la teinte rouge donnée par l'acétone est fugace, celle que donne les aldéhydes est persistante et beaucoup plus intense.

Faisons remarquer en passant, que cette sensibilité insuffisante a amené quelques auteurs à nier l'existence de l'acétone dans les urines normales se basant sur ce que le réactif de Legal leur avait donné un résultat négatif.

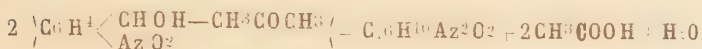
Réaction de Penzoldt. — Lorsqu'on fait agir l'orthonitrobenzaldehyde sur l'acétone, il se produit de l'indigo. Penzoldt a proposé d'employer cette réaction, connue comme mode de synthèse de l'indigotine, comme réactif de l'acétone.

D'après M. Schützenberger, la réaction se produit en deux temps :



Il y a, comme on le voit, dans ce premier temps condensation des deux molécules ; dans le

2^e temps le second membre de l'équation se dédouble :



Mais nous allons voir que cette réaction n'a pas lieu avec les liqueurs étendues ce qui diminue considérablement sa valeur comme réactif de l'acétone. Une solution d'acétone à 2 pour 1000 additionnée d'une solution alcoolique d'orthonitrobenzaldéhyde donne au bout de quelques instants, une coloration verte et laisse déposer après quelques heures une faible précipité bleu d'indigotine.

A 1 pour 1000 on a une coloration peu intense, sans précipité ; avec les liqueurs plus étendues on n'a rien ; or, il s'agit souvent de caractériser l'acétone dans un liquide, l'urine, qui n'en renferme quelquefois que quelques millionnièmes. On voit donc que cette réaction est tout-à-fait insuffisante. Elle a d'ailleurs été peu employée par les auteurs. Elle a cependant sur d'autres l'avantage d'être caractéristique de l'acétone et en particulier de se comporter d'une manière différente avec les aldéhydes. En effet, ces corps fournissent au lieu d'indigotine un précipité ocreux dont j'ignore la nature. Cette considération a son importance, étant donné que par suite des analogies de propriétés existant entre les corps cétoniques et aldéhydiques, beaucoup de réactifs se comportent de la même manière avec ces deux classes de composés.

Réactif de Chautard. — Dans son mémoire, M.

Chautard fait le procès des recherches sur l'acétonurie, dans lesquels les auteurs ont employé des réactifs qui n'étaient pas caractéristiques de l'acétone. Pour remédier à cet état de chose, M. Chautard propose un nouveau réactif, qu'il considère comme caractéristique et que sa préparation et son emploi faciles ont fait adopter par de nombreux observateurs. Il rappelle que depuis Lauth on sait que les aldéhydes font passer au violet la couleur rouge des sels de rosaniline et que les violets ainsi produits sont stables en présence de l'acide sulfureux qui décolore les sels de rosaniline. L'auteur montre que l'acétone se comporte comme les aldéhydes et il propose d'utiliser cette réaction pour la recherche de l'acétone. Il prépare le réactif de la façon suivante : on dissout 50 centigrammes de fuchsine dans 1000 grammes d'eau et l'on fait passer dans la solution un courant d'anhydride sulfureux jusqu'à décoloration. Ce réactif se conserve parfaitement dans un flacon bien bouché. Pour s'en servir on en ajoute quelques gouttes au liquide à examiner ; si celui-ci renferme de l'acétone il prend immédiatement une coloration violette. Et l'auteur ajoute : « avec l'acétone pure ou au 1/10 on obtient un violet magnifique, une solution à 1/1000 donne encore une teinte sensible ».

Eh bien ! ce réactif d'un emploi si commode et si sûr n'a qu'un défaut : c'est de donner un résultat *négalif* avec les solutions d'acétone *pure* quel que

soit le titre de la solution employée. Le réactif proposé par M. Chautard et utilisé par un grand nombre d'auteurs, n'est pas un réactif de l'acétone.

Voici d'où provient l'erreur : l'acétone qu'on trouve dans le commerce, même celle que les fabricants vendent sous le nom d'acétone pure, contient de petites quantités d'aldéhyde, et c'est cette aldéhyde qui dans les expériences de M. Chautard a donné avec le réactif la coloration violette.

Voici, en deux mots, les expériences que j'ai faites pour étayer cette assertion : 1° J'ai constaté que les aldéhydes de la série grasse donnaient la réaction même en solutions très étendues. 2° que l'acétone complètement débarrassée d'aldéhydes ne donne pas la moindre coloration avec le réactif de Chautard. 3° et enfin que si l'on ajoute à de l'acétone préalablement purifiée quelques millièmes d'aldéhyde on a un produit qui se comporte bien comme le veut M. Chautard vis-à-vis du réactif.

La purification de l'acétone est chose assez laborieuse : le produit doit être d'abord exempt d'alcool, ce qu'on obtient en faisant passer l'acétone par sa combinaison avec le bisulfite de soude ; puis on traite par le permanganate de potasse et on distille. Dans ces conditions les corps aldéhydiques sont oxydés tandis que l'acétone reste inaltérée. On rectifie sur du carbonate de potasse pour retenir les acides gras volatils qui ont pris naissance dans l'oxydation des

aldéhydes et l'on recommence s'il y a lieu le même traitement jusqu'à ce que le produit ne donne plus de coloration avec le réactif de Chautard et ne réduise plus le nitrate d'argent ammoniacal,

Je ferai remarquer ici que les auteurs qui se sont servi du réactif de Chautard pour l'étude de l'acéturie ont souvent rencontré des urines qui, soumises à la distillation, donnaient la réaction d'une manière très nette. Ils en ont évidemment conclu à la présence de l'acétone dans ces urines, tandis qu'il faut penser que ce résultat est dû à l'existence, dans un certain nombre d'urines pathologiques, de corps aldéhydiques volatils. Nous reviendrons d'ailleurs ultérieurement sur ce sujet.

Réaction de Reynold. — Je ne ferai que signaler cette réaction qui est peu sensible et qui a été peu employée. Si à une solution d'acétone on ajoute quelques gouttes de chlorure mercurique et un excès de soude il se forme un précipité d'oxyde de mercure. On filtre avec précaution pour avoir un liquide clair et l'on ajoute au liquide filtré du sulfhydrate d'ammoniaque; on laisse reposer et au contact des deux liquides il se forme un anneau noir de sulfure de mercure. Romme a étudié cette réaction et a constaté qu'elle n'avait plus lieu avec les liqueurs renfermant moins de 5 pour 1000 d'acétone.

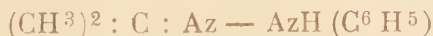
Réaction de Malerba. — Le réactif est une solution à 5 0/0 de chlorhydrate de diméthylparaphény-

lènediamine ; il a une coloration violet pâle. Si on en ajoute quelques gouttes à une solution d'acétone le liquide prend au bout de quelques instants une teinte rose et le lendemain une teinte rouge sang. Cette liqueur ainsi colorée présente au spectroscope deux bandes d'absorption de même réfrangibilité que celles de l'hémoglobine.

Cette réaction est loin d'être caractéristique et on l'obtient avec les aldéhydes, l'acide acétique et ses dérivés, etc. De plus elle est peu sensible : Malerba reconnaît lui-même qu'on n'obtient de résultat qu'avec les solutions renfermant de 1 à 2 0/0 d'acétone, ce qui lui enlève toute valeur. Enfin le réactif est très rapidement altérable, quelques précautions qu'on prenne pour le conserver.

Cette réaction a d'ailleurs été fort peu employée.

Réaction de l'hydrazone. — L'acétone et la phénylhydrazine se condensent à froid pour donner le composé :



Cette réaction est très sensible et se fait surtout bien en solution acétique. L'hydrazone obtenue bout à 165° sous la pression de 91 mm. ; elle est soluble dans l'éther et les acides dilués ; les acides chauds la déboulent en ses composants.

Pour préparer le réactif on précipite par HCL concentré une solution de phénylhydrazine dans 10 p. d'alcool, on lave à l'alcool et à l'éther et on dissout le

précipité, au moment de s'en servir dans une solution contenant, pour une partie de chlorhydrate, de phénylhydrazine, une partie et demie d'acétate de soude cristallisé dans 10 parties d'eau. (Beilstein).

Si l'on ajoute quelques gouttes de ce réactif à une solution d'acétone, on voit apparaître un précipité d'un blanc légèrement jaunâtre constitué par de fines gouttelettes d'hydrazone qui, au bout de quelques temps, se réunissent et forment une mince couche huileuse à la surface du liquide.

Une solution d'acétone à 1 pour 1000 donne encore un trouble très net au bout de quelques minutes.

Cette réaction n'est pas absolument caractéristique de l'acétone, car les aldéhydes donnent dans ces conditions un précipité de constitution semblable à celle de l'hydrazone de l'acétone. Or nous avons vu que dans certains cas les urines peuvent renfermer de petites quantités d'aldéhydes ; mais nous avons dans le réactif de Chautard un excellent moyen de déceler les aldéhydes et par suite d'éviter la confusion.

Quand on voudra employer la phénylhydrazine comme réactif de l'acétone urinaire il sera nécessaire de soumettre un certain volume d'urine, 250 cent. cubes par exemple, à la distillation, de recueillir seulement quelques centimètres cubes et d'opérer sur ceux-ci. On aura ainsi un liquide beaucoup plus riche en acétone que l'urine en expérience et de plus on

éliminera les causes d'erreurs tenant à la présence possible dans l'urine du glucose qui donne aussi, avec la phénylhydrazine, une hydrazone peu soluble.

En résumé, parmi les réactifs que nous venons d'étudier, un petit nombre seul est à retenir, à savoir : les réactifs de Legal, de Lieben et la phénylhydrazine. Les autres sont trop peu sensibles car l'acétone se trouve dans les urines en quantité très variable et le plus souvent très faible. C'est ainsi que nombre d'auteurs ont nié l'existence d'une acétonurie normale, les réactifs employés par eux étant insuffisants pour déceler les petites quantités d'acétone que renferment les urines physiologiques. Nous reviendrons d'ailleurs ultérieurement sur ce sujet.



CHAPITRE III

Dosage de l'acétone

L'acétone, comme nous le verrons plus loin, se forme normalement dans l'organisme et s'élimine par les urines. L'acétonurie physiologique augmente considérablement dans un certain nombre d'états morbides et il est intéressant d'étudier les variations quantitatives de cette excrétion. Or les traités classiques d'urologie les plus complets et les plus récents ne donnent aucun procédé de dosage de l'acétone. C'est le désir de combler cette lacune qui m'a donné la première idée de ce travail et je vais exposer dans ce chapitre la méthode à laquelle je me suis arrêté. Mais auparavant je ferai une étude critique sommaire des différents procédés qui ont été proposés et que mes recherches bibliographiques m'ont fait connaître.

La plupart des auteurs ont utilisé la réaction de Lieben comme étant la plus sensible et partant se prêtant le mieux au dosage de petites quantités d'acétone.

Jaksch, dans ses recherches si nombreuses, s'est servi de la méthode très imparfaite de Kramer, qui consiste à transformer l'acétone en iodoforme par la liqueur d'iode et la potasse, à épuiser par l'éther qui dissout l'iodoforme. La solution étherée est évaporée rapidement dans le vide et on pèse le résidu d'iodoforme ; de ce poids on déduit le poids de l'acétone, sachant qu'une molécule d'acétone donne une molécule d'iodoforme.

Ce procédé était très inexact à cause de la grande volatilité de l'iodoforme, même aux basses températures. M. Léo Vignon a voulu faire disparaître cette cause d'erreur en tenant compte de la perte d'iodoforme par volatilisation qu'il a déterminé expérimentalement. Son procédé est une modification de celui de Kramer ; il emploie des liqueurs d'iode et de soude binormales, épuise le mélange qui tient en suspension l'iodoforme par un volume V d'éther exempt d'alcool, évapore rapidement dans le vide et pèse. Du poids p d'iodoforme il déduit le poids X de l'acétone contenu dans 100^{cc} de la liqueur à titrer au moyen de la formule empirique :

$$X = \frac{1000 \text{ p. V. } 58}{5 \times 394} = \text{p. V} \times 29,44$$

Ken Taniguti et Salkowski ont indiqué un procédé très analogue au précédent : l'urine fortement acidifiée est soumise à la distillation. Le liquide distillé est rendu alcalin par un excès de soude, préci-

pité par l'iode en solution dans l'iodure de potassium et abandonné 24 heures à lui-même. Après ce temps, l'iodoforme est recueilli sur un filtre taré, lavé, séché sur l'acide sulfurique et pesé. Dans ce procédé on ne tient aucun compte de la volatilisation de l'iodoforme. Aussi est-il tout à fait inexact. J'ai en effet observé, en me plaçant dans les conditions indiquées par les auteurs, qu'avant que le filtre ne soit sec on avait perdu près de la moitié du poids d'iodoforme.

Aux procédés que je viens d'indiquer j'ai une objection plus grave encore à faire ; mais comme tous ceux qui mettent à profit la réaction de Lieben en sont passibles, je la produirai quand je les aurai tous passés en revue.

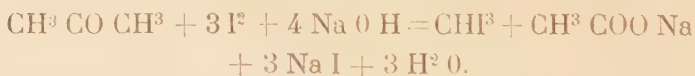
Engel, qui a fait d'intéressantes recherches quantitatives sur l'acétonurie s'est servi du procédé de Messinger qui consiste à traiter le produit de la distillation de l'urine par la potasse et la liqueur d'iode en excès qui colore le mélange en brun. Une fois la réaction terminée on ajoute une solution titrée de thiosulfate de soude jusqu'à décoloration ; on détermine ainsi l'excès d'iode, duquel on déduit la richesse en acétone du liquide soumis à l'expérience. Ce procédé a été repris par Ad. Jolles qui l'a légèrement modifié

Une méthode très voisine de la précédente est celle qui a été indiquée récemment par M. Martz. Mais au lieu d'observer directement la décoloration du

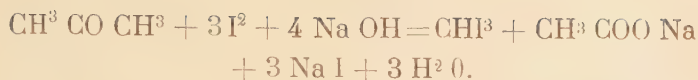
mélange par l'hyposulfite de soude, quand celle-ci est presque obtenue l'auteur ajoute une petite quantité d'empois d'amidon qui donne au liquide une teinte bleue dont la disparition est plus facile à saisir que la celle de la teinte brune donnée par l'iode. On continue à ajouter la liqueur d'hyposulfite jusqu'à décoloration complète.

MM. Robineau et Rollin donnent un procédé basé aussi sur la transformation de l'acétone en iodoforme par l'action de la potasse et d'une liqueur titrée d'iode dont l'excès est évalué au moyen d'une liqueur titrée, d'hypochlorite de soude ; on emploie comme réactif indicateur l'empois d'amidon bicarbonaté.

R. Supino transforme l'acétone en iodoforme qui mis à digérer à chaud dans une lessive de potasse donne de l'iodure de potassium qu'il précipite ensuite par une liqueur titrée de nitrate d'argent. L'excès de ce dernier réactif est déterminé au moyen d'une solution titrée de ferrocyanure de potassium en présence d'un sel ferrique pour marquer la fin de réaction. L'auteur admet que la transformation de l'acétone en iodoforme a lieu selon l'équation :



Tous les procédés que je viens de passer en revue sont passibles de la même critique. Il est en effet généralement admis que la réaction qui donne lieu à la formation d'iodoforme se passe selon l'équation :



C'est-à-dire qu'une molécule d'acétone donnerait une molécule d'iodoforme.

En réalité les choses ne se passent pas ainsi et quand j'ai étudié cette réaction dans le but d'instituer un procédé de dosage basé sur elle j'ai vite reconnu que le rendement en acétone était constamment inférieur à celui prévu par cette équation et que, bien plus, il n'y avait pas proportionnalité entre le poids de l'acétone et celui de l'iodoforme. Ainsi dans une expérience j'ai traité 0 gr. 04 d'acétone en solution dans un volume déterminé d'eau par de la potasse et de la liqueur d'iode. J'ai obtenu 0 gr. 208 d'iodoforme tandis que le poids calculé d'après l'équation ci-dessus est 0 gr. 270. Dans une autre expérience un poids double d'acétone en solution dans le même volume d'eau m'a donné 0 gr. 402 au lieu de 0 gr. 540 prévus par la théorie et au lieu du poids de 0 gr. 416 qui satisferait à la loi de proportionnalité.

Il résulte de cela que les procédés que nous avons énumérés ne peuvent donner que des résultats inexacts puisque tous supposent qu'une molécule d'acétone donne une molécule d'iodoforme.

Un certain nombre d'auteurs ont utilisé pour le dosage de l'acétone la réaction de l'hydrazone dont j'ai parlé dans le précédent chapitre. On sait en effet que la phénylhydrazine réduit à l'ébullition la liqueur

de Fehling en dégagant son azote à l'état libre, tandis que l'hydrazone de l'acétone est sans action. Il s'en suit que si l'on fait agir une solution d'acétone sur une quantité connue de phénylhydrazine et qu'on traite le mélange par la liqueur de Fehling, on pourra calculer le poids d'acétone contenu dans la solution en expérience, en mesurant la différence entre le volume d'azote correspondant à la phénylhydrazine employée et celui que l'on observe.

H. Strache opère de la façon suivante : on ajoute à un poids p de chlorhydrate de phénylhydrazine un poids $p + \frac{p}{2}$ d'acétate de sodium ; on dissout dans l'eau chaude et on ajoute un volume connu de la solution d'acétone. On chauffe au bain-marie ; après refroidissement on étend à 100^{mc} dont on fait couler la moitié dans la liqueur de Fehling bouillante ; on mesure l'azote dégagé après l'avoir saturé de vapeurs de benzine ; soit V_0 le volume du gaz réduit à 0° et 760^{mm} ; la quantité A d'acétone contenue dans la prise d'essai est donnée par la formule :

$$A = 0,002595 (160 p - 2 V_0)$$

Jolles a indiqué un procédé en tout points semblable au précédent.

Ces méthodes de dosage de l'acétone au moyen de la phénylhydrazine ne présentent pas, bien entendu, la cause d'erreur qui entache les procédés par l'iodoforme. Mais elles ont le grave inconvénient de ne pouvoir s'appliquer qu'aux solutions d'acétone relati-

vement riches et ce n'est qu'exceptionnellement qu'elles pourront être utilisées pour le dosage de l'acétone urinaire.

Aussi ai-je abandonné cette voie et cherché dans la réaction si sensible de l'iodoforme la solution du problème. La pesée directe de l'iodoforme étant impossible à cause de la volatilité du produit, j'ai transformé l'iodoforme en iodure de potassium au moyen d'une solution alcoolique de potasse caustique. De plus, comme nous avons vu plus haut que les poids d'iodoforme et d'acétone n'étaient pas dans un rapport constant, j'ai déterminé par une série d'expériences les poids d'iodoforme qui correspondent à des liqueurs d'acétone de titre de plus en plus élevé. Je reproduis d'ailleurs ici mon procédé de dosage tel qu'il a été publié dans le Bulletin de la Société chimique de Paris.

Procédé de l'auteur. — Le procédé de dosage que je vais indiquer est fondé sur la réaction bien connue de Lieben. En quelques mots, il consiste à séparer par distillation l'acétone des corps qui entrent dans la composition de l'urine. à transformer cette acétone en iodoforme par l'iode et la potasse, à traiter l'iodoforme obtenu par la potasse alcoolique et à doser l'iodure de potassium formé au moyen d'une liqueur titrée d'azotate d'argent.

Lorsqu'on distille de l'urine renfermant de l'acétone, ce produit se retrouve exclusivement dans le

Argenson 3

premier quart du volume distillé. Et même lorsque l'urine soumise à la distillation est pauvre en acétone, il n'est pas besoin de pousser la distillation aussi loin. Mais comme nous verrons qu'il est nécessaire de se placer toujours dans des conditions identiques d'expérience pour avoir des résultats comparables entre eux, je conseille de toujours distiller jusqu'au quart.

Cette distillation se fera dans un appareil assez spacieux, à cause de la mousse, quelquefois très abondante, dont la formation est impossible à éviter. On atténuera cet inconvénient en ajoutant à l'urine une petite quantité de vaseline ; il sera, malgré tout nécessaire de surveiller constamment l'opération. On refroidira avec soin le serpentín.

Je sou mets à la distillation 200 centimètres cubes d'urine et je recueille, par conséquent, 50 centimètres cubes. Les tableaux que je donne par la suite ont été calculés pour ces volumes.

Lorsqu'on traite une solution d'acétone par la potasse et la liqueur d'iode, on obtient de l'iodoforme. Cette réaction est depuis longtemps connue. M. A. Gautier donne, dans son traité de chimie, l'équation suivante :



D'après cette équation, une molécule d'acétone donnerait une molécule d'iodoforme.

Or j'ai constaté, par un grand nombre d'essais,

que le poids d'iodoforme que l'on obtient est constamment inférieur au poids de ce même corps calculé d'après l'équation ci-dessus et, de plus, que ce poids varie, pour la même quantité d'acétone suivant les conditions de l'expérience : titre de la solution d'acétone et des liqueurs de potasse et d'iodé employées dans la réaction, ordre dans lequel les réactifs sont ajoutés à la solution d'acétone, etc.

Quelles que soient d'ailleurs ces conditions, le poids d'iodoforme obtenu n'est jamais proportionnel au poids d'acétone contenu dans le liquide soumis à l'expérience et quand, par exemple, on opère successivement sur un même volume de liquide renfermant des quantités de plus en plus grandes d'acétone, le poids d'iodoforme croît moins rapidement que la proportionnalité.

J'ai déterminé par de nombreuses expériences les quantités d'iodoforme qui correspondent à des liqueurs d'acétone de titre connu et j'ai groupé ces résultats en un tableau que je donne plus loin.

L'iodoforme est trop volatil pour qu'il soit possible de le dessécher, même à la température ordinaire, sans faire des pertes énormes ; on ne peut donc pas recourir à la pesée directe.

On dit généralement que l'iodoforme se transforme, sous l'influence des alcalis en formiate et en iodure alcalins. Or, avec la potasse ou la soude en solutions aqueuses, la réaction est extrêmement lente

et ne se produit qu'à l'ébullition et alors la vapeur d'eau entraîne la plus grande partie de l'iodoforme.

Avec la potasse alcoolique, la réaction est rapide, complète, tout l'iode de l'iodoforme passant à l'état d'iodure de potassium. J'ai vérifié qu'elle avait lieu selon l'équation :



On emploiera une liqueur concentrée bien exempte de sels haloïdes.

Lorsque la transformation est complète, ce qui a lieu après quelques minutes d'ébullition, il reste à déterminer le poids d'iodure de potassium au moyen d'une liqueur titrée d'azotate d'argent, en se servant de chromate neutre de potassium pour apprécier la fin de la réaction. Cet essai ne peut se faire qu'en liqueur neutre; on neutralisera donc avec soin au moyen de l'acide acétique. La table que je donne fera connaître immédiatement le titre en acétone du liquide soumis à l'expérience.

J'ai dit en commençant qu'il était nécessaire de se placer toujours dans les mêmes conditions expérimentales. Je vais donc reprendre rapidement mon exposition en indiquant les conditions dans lesquelles il faut se placer pour utiliser le tableau que je donne et avoir des résultats exacts.

On soumet 200 centimètres cubes d'urine à la distillation et on recueille les 50 premiers centimètres cubes dans une fiole conique; on y ajoute d'abord 10

centimètres cubes d'une solution *aqueuse* de potasse à 23° B_e, puis 5 centimètres cubes d'une liqueur d'iode obtenue en dissolvant 105 grammes d'iode dans 1 litre d'eau distillée renfermant 180 grammes d'iodure de potassium.

La réaction se produit immédiatement; on agite pour rassembler le précipité et on laisse reposer environ une heure. Au bout de ce temps on jette sur un filtre, on lave jusqu'à ce que les eaux de lavage ne soient plus troublées par le nitrate d'argent; on détache la plus grande partie du précipité encore humide avec une spatule de platine et on l'introduit dans une fiole renfermant 20 centimètres cubes d'une solution alcoolique de potasse concentrée et bien exempte de sels haloïdes. (1) Le filtre est introduit, dans un petit flacon à l'émeri avec un mélange d'éther et d'alcool qui dissout la petite quantité d'iodoforme restée sur le filtre, puis ce liquide est ajouté à la fiole renfermant l'iodoforme et la potasse alcoolique. On porte à l'ébullition et en quelques minutes la transformation est complète. Le liquide refroidi est neutralisé avec l'acide acétique étendu à 200 centimètres cubes. On titre sur le volume entier ou sur une fraction connue que l'on prélève à l'aide d'une

(1) On peut aussi se servir d'une solution quelconque, pourvu que l'on ait soin de la titrer avec la solution d'argent et que l'on tienne compte du volume de la solution d'argent qu'elle précipite.

pipette si l'on veut éviter d'employer un trop grand volume de liqueur d'argent.

On ajoute quelques gouttes d'une solution de chromate neutre de potassium, et enfin la liqueur normale décime de nitrate d'argent jusqu'à apparition d'une teinte rouge brique persistante. Il ne reste plus qu'à lire le volume de liqueur d'argent employé pour en déduire, à l'aide du tableau ci-contre, le poids d'acétone par litre d'urine.

Volume de la liqueur d'ar- gent employée	Poids de l'acétone par litre d'urine	Volume de la liqueur d'ar- gent employée	Poids de l'acétone par litre d'urine
0 ^{cc} 5	0 gr. 033	19 cent.cube	1 gr. 066
1 cent.cube	0 » 071	20 —	1 » 118
2 —	0 » 133	21 —	1 » 170
3 —	0 » 200	22 —	1 » 221
4 —	0 » 262	23 —	1 » 272
5 —	0 » 317	24 —	1 » 323
6 —	0 » 372	25 —	1 » 374
7 —	0 » 424	26 —	1 » 425
8 —	0 » 476	27 —	1 » 476
9 —	0 » 523	28 —	1 » 527
10 —	0 » 570	29 —	1 » 578
11 —	0 » 626	30 —	1 » 629
12 —	0 » 682	31 —	1 » 680
13 —	0 » 738	32 —	1 » 731
14 —	0 » 800	33 —	1 » 782
15 —	0 » 854	34 —	1 » 832
16 —	0 » 908	35 —	1 » 882
17 —	0 » 962	36 —	1 » 933
18 —	1 » 014	37 —	1 » 983
		38 —	2 » 033

Depuis la publication de ce travail, j'ai fait de nombreux dosages d'acétone dans les urines et j'ai eu dans certains cas, l'occasion d'apporter de légères modifications à la manière d'opérer. Lorsque, par exemple, l'urine ne renferme que quelques centigrammes ou même quelques milligrammes d'acétone par litre, et c'est le cas en dehors des états pathologiques, il y a avantage, au lieu de filtrer pour recueillir l'iodoforme à agiter avec un peu d'éther pur qui s'empare du précipité et à traiter cette solution éthérée par la potasse alcoolique. On trouvera de la sorte un chiffre un peu fort à cause d'une petite quantité d'iodure en solution dans l'éther aqueux mais cette cause d'erreur est peu importante et d'ailleurs on pourrait l'éliminer en précipitant l'iodure par l'azotate de palladium.



CHAPITRE IV

Acétonurie normale

L'excrétion de l'acétone est un fait physiologique. Voilà une proposition émise pour la première fois par Jaksch en 1882 et que les auteurs ont tour à tour admise ou repoussée.

Les travaux de Jaksch, que nous avons déjà eu l'occasion de citer, sont très démonstratifs quant à l'existence de l'acétonurie normale. Cependant ils ont prêté à de nombreuses critiques et voici pourquoi. Jaksch s'est contenté, pour démontrer la présence de l'acétone de la réaction si sensible de Lieben et il s'est servi pour ses recherches quantitatives d'un procédé colorimétrique, très imparfait d'ailleurs, basé sur cette réaction.

Les nombreux contradicteurs de Jaksch ont insisté sur ce fait que l'acétone n'est pas le seul corps qui puisse donner la réaction de l'iodoforme et qu'on pouvait, en particulier, attribuer les résultats positifs obtenus par Jaksch avec les urines normales, à la

présence d'une petite quantité d'alcool. Nous avons vu, dans un précédent chapitre la valeur de cette objection.

En Allemagne Le Nobel, qui a modifié la réaction de Lieben en la rendant à la fois plus caractéristique et moins sensible, n'a pas retrouvé l'acétonurie normale affirmée par Jaksch. L'explication de cette divergence est dans ce fait que tandis que la réaction de Lieben met en évidence $1/200000$ d'acétone, la même réaction modifiée par Le Nobel n'est pas sensible à moins de $1/10000$.

Comme Le Nobel, Moscatelli nie l'acétonurie physiologique, se basant sur les résultats négatifs obtenus avec tous les réactifs de l'acétone, y compris celui de Lieben. Mais il convient de remarquer que Moscatelli a opéré sur les urines en nature, ce qui enlève toute valeur à ses expériences.

En France, les idées de Jaksch ne sont généralement pas admises et Romme, dans sa thèse de 1888, combat les conclusions du professeur berlinois se basant sur ce que la réaction de Lieben n'est pas caractéristique de l'acétone, et attribue la production du précipité d'iodoforme dans les urines normales à la présence dans ces urines de petites quantités d'alcool.

Mes recherches personnelles m'ont montré, d'une façon certaine, que l'excrétion de l'acétone est bien une fonction normale et que cette fonction n'est pas

particulière à l'espèce humaine, mais se retrouve au même degré chez les animaux.

J'ai examiné les urines d'une vingtaine de sujets en parfaite santé et j'y ai constamment trouvé de l'acétone. Je me suis servi pour cette recherche non seulement du réactif de Lieben, mais aussi de la phénylhydrazine pour me mettre à l'abri des critiques que l'on a adressées aux travaux de Jaksch. Bien plus, au début de mes recherches, alors que je n'avais pas connaissance des travaux si remarquables de Markownikow, et que j'en arrivai à douter de la réalité de l'existence de l'acétone urinaire, qui n'avait été prouvée que par des réactions d'une certitude contestable, je soumis à la distillation fractionnée environ 60 litres d'urine fournie par un sujet en bonne santé et après quelques distillations successives, j'étais en possession de quelques centimètres cubes d'un liquide qui donnait toutes les réactions de l'acétone et aussi celles des aldéhydes, à un faible degré il est vrai. Sur ce liquide je fis agir la solution acétique de chlorhydrate de phénylhydrazine et j'obtins ainsi quelques décigrammes d'un précipité d'hydrazone. Restait à savoir si la composition centésimale de ce corps correspondait bien à celle de l'hydrazone de l'acétone, qui répond comme on sait à la formule :



Mon excellent maître, le professeur A. Muller, voulut bien se charger de l'analyse élémentaire assez

délicate de ce produit et voici les résultats auxquels il est arrivé dans ses deux déterminations successives :

Elément à doser	Composition centésim. trouvée		Calculée pour $C^9 H^{12} Az^2$
	1 ^{re} détermin.	2 ^e détermin.	
C	72,43	72,24	72,97
H	8,47	8,50	8,11
Az	»	17,96	18,92

Le dosage de l'azote a été fait par la méthode de Kjeldahl : la première analyse de cet élément n'a pas donné de résultat à cause d'un accident d'expérience.

Les nombres trouvés pour le carbone et pour l'azote sont un peu trop faibles et ceux trouvés pour l'hydrogène sont un peu trop forts, mais on sait que c'est bien dans ce sens que se produisent les erreurs inévitables dans les analyses élémentaires et d'ailleurs le produit en expérience renfermait des impuretés dont nous n'avions pu le débarrasser complètement, notamment de l'eau et une petite quantité d'aldéhydehydrazone de composition très voisine de celle de l'acétone hydrazone, mais plus riche en hydrogène que ce dernier corps.

Pour avoir 60 litres de l'urine d'un même individu, je soumettais le liquide à la distillation au fur et à mesure que le sujet le fournissait, recueillant chaque fois environ le premier cinquième et ce sont ces dis-

tillats, qui eux ne fermentaient pas, dont l'ensemble était soumis à la distillation fractionnée.

Lorsque j'entrepris ce long travail, j'ignorais, je le répète, les recherches de Markownikow, qui lui était parvenu à extraire l'acétone en nature des urines en opérant sur de très grandes masses. Mes expériences à ce sujet m'ont donc conduit à une simple vérification d'une vérité déjà démontrée.

Il me fallait encore étudier quantitativement l'excrétion de l'acétone par l'organisme normal.

Von Jaksch en 1885 et Engel en 1892 avaient, dans des mémoires que j'ai analysés dans les chapitres précédents, déterminé d'une façon approximative la valeur de cette excrétion; mais, ainsi que nous l'avons vu les procédés par trop sommaires de dosage auxquels ces auteurs avaient eu recours rendaient nécessaires, à mon avis, des recherches plus précises et plus complètes.

J'ai donc appliqué mon procédé au dosage de l'acétone dans les urines de dix sujets bien portants, hommes et femmes et voici les résultats que j'ai obtenus.

Ainsi que je l'ai dit plus haut, j'ai reconnu la présence de l'acétone dans *toutes les urines* que j'ai examinées. Le poids de ce corps par litre d'urine variait suivant les sujets de 0^{gr}005 à 0^{gr}033. La moyenne est de 0^{gr}017. Ce poids moyen est sensiblement plus fort que celui qu'admettait Jaksch (0^{gr}01) et se rapproche beaucoup du poids trouvé par Engel (0^{gr}018).

Il est juste de remarquer ici que, quelque soin qu'on apporte à l'opération, les résultats fournis par des dosages exécutés sur des liqueurs si pauvres en acétone ne sont qu'approximatifs à cause de l'importance de l'erreur relative qui peut-être ici de $1/6$ ou $1/5$. Mais malgré tout ils se prêtent suffisamment à l'interprétation et d'ailleurs il me paraît jusqu'ici impossible d'atteindre une plus grande précision.

En même temps que je dosais l'acétone dans ces urines, j'en notais, pour être complet, les qualités de transparence, de couleur et de densité, et de plus, cherchant à vérifier la relation énoncée par Jaksch entre la formation de l'acétone et la destruction des albuminoïdes, je dosais simultanément l'urée et l'acide urique. Ainsi qu'on le verra dans le tableau que je reproduis plus loin, il n'y a aucun rapport entre l'excrétion de l'acétone et celle de ces deux produits excrémentitiels. Cela n'infirme pas les conclusions de Jaksch relativement à l'origine de l'acétone, mais tend seulement à faire croire que la présence de ce corps est l'expression d'un mode particulier de débdoublement des albuminoïdes, probablement d'une désintégration moins complète que celle dont un des produits ultimes est l'urée. Je reviendrai d'ailleurs sur ces faits et sur leur signification dans le chapitre que je consacre au mécanisme de la production de l'acétone.

Je me borne dans le tableau des résultats d'ana-

lyse à désigner les urines par un numéro d'ordre, d'autres indications étant superflues; la plupart des sujets sur lesquels j'ai expérimenté étaient des étudiants en médecine.

Numéros d'ordre	Couleur et transparence	densité	poids de l'acétone par litre	poids de l'urée par litre	poids de l'acide urique par litre	volume émis dans 24 heures
1	Normale	1. 021	0. 033	36.000	0. 350	1300 ^{cc} .
2	Jaune pâle, limpide	1. 015	0. 005	21.000	0. 190	1350
3	id.	1. 016	0. 010	23.000	0. 210	1280
4	Jaune clair, limpide	1. 018	0. 005	26.000	0. 250	1320
5	Jaune pâle, un peu trouble	1. 017	0. 015	23.000	0. 180	1200
6	id.	1. 018	0. 020	14.000	0. 220	1400
7	Jaune foncé, limpide	1. 018	0. 010	16.000	0. 095	»
8	Jaune clair, limpide	1. 019	0. 015	17.000	»	»
9	id.	1. 020	0. 025	25.000	0. 200	1360
10	Jaune foncé, limpide	1. 019	0. 030	24.000	0. 350	»

La présence de l'acétone dans les urines est la conséquence de l'existence de ce corps dans le sang. Ce dernier fait avait été signalé par les premiers auteurs qui se sont occupés de l'acétonurie. Mais les moyens qu'ils mettaient en usage pour cette recherche prêtaient aux mêmes critiques que ceux qu'ils employaient pour caractériser l'acétone urinaire et d'ail-

leurs, au moins à ma connaissance, ils s'étaient bornés à des recherches qualitatives.

Je n'ai malheureusement pu doser l'acétone dans le sang d'un individu bien portant, mais j'ai pu faire ce dosage sur le sang d'un malade de la salle Troussseau, à l'Hôpital de Mustapha, auquel on avait pratiqué une saignée générale pour prévenir une crise urémique. J'ai simultanément examiné les urines de ce malade et j'ai constaté le fait suivant : tandis que les urines renfermaient 0 gr. 030 d'acétone par litre, le sérum du sang n'en renfermait que la moitié soit 0 gr. 015. Il est vrai de dire que le caillot contenait peut-être lui aussi une certaine quantité d'acétone, ce que je ne pus mettre en évidence.

Cette relation intéressante entre la teneur en acétone du sang et de l'urine que je n'ai pu rechercher chez l'homme sain, je l'ai établie pour les animaux.

Convaincu que la production de l'acétone était un phénomène normal et très général, j'ai recherché l'acétone dans l'urine d'un certain nombre d'animaux. Les résultats ont été constamment positifs. J'ai effectué des dosages de l'acétone dans l'urine d'un herbivore (la vache) et dans l'urine d'un carnivore (le chien). Voici les nombres auxquels je suis arrivé :

Urine de vache.

Densité.....	1,019
Urée par litre.....	8 gr. 8
Acétone.....	0 gr. 015

Urine de chien.

Densité.....	1,021
Urée par litre.....	27 gr. 0
Acétone.....	0 gr. 020

On voit combien ces chiffres diffèrent peu les uns des autres et combien l'excrétion de l'acétone chez ces animaux se rapproche de ce qu'elle est chez l'homme.

Je n'ai eu garde de négliger de faire sur les animaux l'expérience que je n'avais pu pratiquer sur l'homme sain : à savoir la détermination du rapport des teneurs en acétone du sang et des urines.

Au lieu de doser l'acétone uniquement dans le sérum, comme je l'ai fait pour le malade dont j'ai parlé, je l'ai dosé dans le sang lui-même préalablement défibriné. Pour faire le dosage j'ai opéré à peu près comme pour les urines ; mais l'opération est beaucoup plus laborieuse à cause du boursoufflement énorme qui se produit lorsqu'on distille le sang.

Dans le sang de la vache j'ai trouvé 0 gr. 015 d'acétone par litre, c'est-à-dire la même quantité que dans l'urine du même animal et dans le sang du chien 0 gr. 018 c'est-à-dire un peu moins que dans l'urine. Il ne faut pas attacher une importance trop grande à des différences de ce genre, qui se confondent avec les erreurs d'expériences inévitables, et l'on peut poser, d'une manière générale, que la richesse en acétone est la même pour le sang et pour l'urine.

Le rein n'est pas le seul émonctoire par lequel se fasse l'élimination de l'acétone et les auteurs ont signalé la présence de ce corps dans un certain nombre de sécrétions au moins au cours de certaines affections.

Mais poursuivre cette étude serait sortir du cadre de mon travail et je suis obligé de laisser de côté cette question correlative de l'acétonurie. Je signalerai néanmoins le travail de Devoto qui a démontré la présence de l'acétone dans la sueur de 3 malades sur 4 qu'il avait soumis à l'action de l'étuve sèche (2 paludéens en accès, un typhique et un diabétique). Enfin Jaksch signale l'acétone dans la salive, d'accord en cela avec Minkowski au moins chez les diabétiques. Une dernière voie d'élimination est la muquense respiratoire et celle-ci est connue depuis longtemps puisque l'odeur caractéristique de l'haleine de certains malade est signalée comme un des caractères cliniques du coma diabétique.



CHAPITRE V

Variations de l'acétonurie normale

Nous avons vu dans le chapitre précédent que la quantité d'acétone excrétée, variait d'un individu à l'autre et cela dans des limites assez étendues. Ces variations sont sous la dépendance d'un certain nombre de facteurs que j'ai cherché à déterminer.

Et d'abord, en dehors de tout état pathologique, de toute cause accidentelle, j'ai observé que l'acétonurie, qui est, comme on l'a vu, variable d'un sujet à l'autre, varie peu chez le même individu lorsque ses conditions d'existence viennent à changer. Ceci est un peu différent de ce qui se passe pour la plupart des excréments dont le poids varie quand on modifie, par exemple, le régime alimentaire. Il y a donc dans l'excrétion de l'acétone un *facteur personnel* dont l'influence très remarquable tend à rendre constante chez un même sujet la valeur de cette excrétion.

Un second facteur, d'une importance beaucoup moindre est l'alimentation.

A ce propos je rappellerai que les auteurs qui ont étudié l'influence du régime alimentaire sur l'acétonurie ont limité cette étude à l'acétonurie des diabétiques. Les uns, en effet, comme Jaksch étaient surtout préoccupés de chercher dans les variations de l'excrétion acétonique une confirmation à leurs hypothèses sur le mode de production de l'acétone. Les autres, comme V. Wolpe, Minkowski et Hirschfeld, avaient seulement en vue la théorie acétonémique du coma diabétique, pour la défendre ou l'attaquer, et tous tiraient de cette étude des conclusions intéressantes au point de vue de l'hygiène à imposer aux diabétiques.

Dans le chapitre suivant, que je consacre à l'acétonurie pathologique, je reviendrai plus longuement sur ce sujet.

Cependant, et pour en rester aux variations de l'acétonurie physiologique, Jaksch a bien admis, d'une manière générale, qu'une alimentation riche en principes azotés élevait le poids de l'acétone excrété dans les 24 heures, et il voyait dans ce résultat une confirmation à sa théorie de la production de l'acétone dans l'organisme.

Mes recherches m'ont montré que l'influence du régime était en somme assez peu marquée mais que les variations se produisaient bien dans le sens indiqué par Jaksch.

Je fis les expériences sur moi-même et voici

comment je les conduisis. Pendant 5 jours je suivis un régime riche en albuminoïdes : en plus de mon alimentation habituelle, et je suis assez gros mangeur, j'absorbais journellement 600 grammes de viande de bœuf dégraissée. Je notais le volume d'urine émis dans les 24 heures, ainsi que le densité et je dosais l'acétone, l'urée et l'acide urique, cherchant à voir s'il existait une relation évidente entre la production de l'acétone et celle de ces deux corps qui mesurent en quelque sorte la destruction des albuminoïdes. Dès la fin du troisième jour les modifications apportées dans la composition de l'urine par ce changement de régime attinrent une valeur constante et ce sont ces nombres que je donne ici :

Volume émis dans les 24 heures.	1430 cc.
Densité	1,022.
Poids de l'urée par litre.....	32 gr, 9
— l'ac urique — id.....	0 gr. 467
— l'acétone — id.....	0 gr. 035

Dans une seconde expérience, une semaine après, je suivis, cette fois encore pendant 5 jours, une alimentation exclusivement végétale et composée en grande partie de riz et de pommes de terre, c'est à dire très pauvre en albuminoïdes. La composition de l'urine s'étant de nouveau fixée dès le deuxième jour voici les résultats que j'obtins.

Volume émis dans les 24 heures	1240 cc.
Densité — — —	1.018
Poids de l'urée par litre —	16 gr. 2
Poids de l'acide urique —	0 gr. 140
Poids de l'acétone —	0 gr. 030

Ces nombres montrent bien que le rapport entre les poids d'urée ou d'acide urique d'une part et le poids de l'acétone éliminé d'autre part est loin d'être constant. Je reviendrai plus loin sur ces faits dont la signification au point de vue de la formation de l'acétone est importante.

Certaines substances ont la propriété d'augmenter la production et par suite l'excrétion de l'acétone ou du moins des faits de ce genre ont-ils été annoncés par les auteurs. Les plus remarquables sont parmi eux les anesthésiques.

Becker a étudié ce phénomène et voici les conclusions auxquelles il est arrivé : le chloroformisation et d'une manière plus générale la narcose, produisent, dans l'organisme sain, de l'acétonurie ; si le sujet est déjà atteint d'acétonurie elles en augmentent notablement les proportions. Elle dure quelques heures et même plusieurs jours. L'acétonurie ainsi produite, ajoute l'auteur est un symptôme du dédoublement actif des albuminoïdes.

Il s'agissait dans l'espèce de déterminer si l'acétonurie qui suit l'emploi des anesthésiques due à la nature de cet agent et à son action modificatrice spé-

ciale sur les échanges chimiques qui se passent au sein des tissus, et alors les résultats doivent varier avec la nature de l'anesthésique employé, ou bien si la perturbation apportée à l'excrétion de l'acétone est le résultat de la narcose et alors on doit s'attendre à observer les mêmes modifications, de la sécrétion quelque soit l'agent auquel on ait eu recours.

Dans le but d'éclaircir ce point, j'ai examiné les urines de quatre malades de l'hôpital de Mustapha dont trois avaient été anesthésiés au chloroforme et le dernier à l'éther. Voici les résultats de ces analyses :

I. — M..., salle Lisfranc, n° 16 : Anesthésie chloroformique pour ovariectomie.

Poids de l'urée, par litre	13 gr. 4
— l'acétone	0 gr. 372
Densité....	1,017
Volume émis dans les 24 heures.....	» »

II. — H..., salle Larrey, n° 40 : Anesthésie chloroformique pour cure radicale de hernie.

Poids de l'urée, par litre.....	13 gr. 2
— l'acétone.....	0 gr. 010
Densité.....	1,018
Volume émis dans les 24 heures.....	1,310 cc.
Urine albumineuse.	

III. — A..., salle Lisfranc, n° 4 : Anesthésie chloroformique
pour pleurotomie.

Poids de l'urée, par litre.....	17 gr. 0
— l'acétone	0 gr. 481
Densité.....	1,019
Volume émis dans les 24 heures.....	» »

IV. — J.-L., salle Bichat, n° 25 : Anesthésie à l'éther
pour examen gynécologique

Poids de l'urée, par litre.....	» »
— l'acétone	0 gr. 330
Densité.....	1,018
Volume émis dans les 24 heures.....	» »

Remarquons d'abord que l'hypersécrétion de l'acétone sous l'influence des anesthésiques n'est pas un fait absolument constant puisqu'elle manque dans un des quatre cas étudiés.

Le second point qui se dégage de ces faits, c'est que l'éther comme le chloroforme augmente l'acéturie. Il est assez naturel d'en conclure que la sécrétion exagérée de l'acétone est un phénomène lié à l'état particulier de l'économie que déterminent les anesthésiques quels qu'ils soient, plutôt qu'une action spécifique de l'un d'eux sur les échanges biochimiques. Je trouve d'ailleurs un nouvel argument en faveur de cette manière de voir dans le fait suivant :

m'étant soumis durant une journée à des inhalations peu prolongées mais répétées de chloroforme de manière à absorber la plus grande quantité possible du médicament sans que l'anesthésie arrivât, je n'ai noté aucune augmentation de l'acétone tandis que le contraire aurait dû se produire si l'hypéracétonurie de la chloroformisation était due à la nature même de l'anesthésique.

Enfin, autre argument, l'état de sommeil naturel est plus favorable que l'état de veille à la production de l'acétone et j'ai observé sur moi-même que les urines de la nuit en renfermaient un peu plus que celles du jour (environ 0 gr. 035 contre 0 gr. 030).

Un dernier point qui me paraît ressortir nettement des faits que je viens d'exposer est qu'il n'y a aucune relation entre l'excrétion de l'acétone et celle de l'urée. Or, dans son travail, Becker admet que l'hypéracétonurie de la narcose est la conséquence d'une destruction exagérée des albuminoïdes. Cette assertion est nettement contredite par les résultats de mes recherches, car alors j'aurais dû trouver corrélativement à l'hypersécrétion de l'acétone une augmentation de l'urée. Je l'ai déjà dit et je le répète, la production de l'acétone n'est pas plus ou moins considérable selon que la destruction des albuminoïdes est plus ou moins active; elle est le résultat d'un mode particulier de déboulement de ces substances et sa quantité est sans

relation avec celles des termes ultimes de la désintégration des substances protéïques.

J'ai eu l'occasion d'étudier aussi l'action de l'alcool à haute dose sur l'excrétion de l'acétone et cela sur des étudiants en médecine qui, à l'issue d'un punch anniversaire se sont présentés dans des conditions très favorables à des recherches de ce genre. Voici ce que j'ai constaté sur deux d'entre eux : l'acétone, dosée par mon procédé n'a pas paru augmentée (0 gr. 025 pour le 1^{er} ; 0 gr. 020 pour le second). Ces faits ont une double signification : d'abord ils prouvent que l'absorption de l'alcool, au moins en quantité insuffisante pour produire le coma, n'augmente pas sensiblement la production de l'acétone ; en second lieu, et accessoirement, ils montrent que l'alcool, même ingéré à assez fortes doses, ne passe pas dans les urines au moins en quantités notables, auquel cas j'aurais eu un précipité d'iodoforme plus abondant, ce qui se fut traduit par un chiffre plus élevé pour l'acétone. Or les quantités de ce dernier corps trouvées pendant l'ivresse étaient sensiblement les mêmes qu'à l'état normal chez les mêmes individus.



CHAPITRE VI

Acétonurie pathologique

L'excrétion de l'acétone, qui, nous venons de le voir, est un phénomène constant chez l'homme sain est susceptible d'augmenter considérablement sous l'influence de certains états pathologiques.

Von Jaksch a observé cette augmentation d'une façon constante et très marquée dans les fièvres continues et dans quelques-uns de cas il a trouvé jusqu'à 5 décigrammes d'acétone par litre d'urine. Nous savons que cet auteur regarde l'acétonurie comme un signe de la destruction active des albuminoïdes et, dans son esprit, il est très naturel d'observer une hypersécrétion d'acétone dans les maladies fébriles. Il admet même que l'acétonurie varie comme la température.

Cette dernière conclusion est contredite par les expériences plus récentes et plus précises de Engel et aussi par un certain nombre de mes recherches personnelles. Quoi qu'il en soit l'existence d'une acétonu-

rie fébrile ne fait de doute pour personne et elle a été souvent constatée par Romme, Minkowski, Baginsky, etc.

Mais c'est dans le diabète, au moins dans certains cas, que l'excrétion de l'acétone atteint des proportions considérables, telles que les premiers auteurs qui ont signalé le phénomène ont pu démontrer la présence du produit au moyen des réactions les moins sensibles. C'est aussi dans le diabète que cette excrétion a été le mieux étudiée et cela à cause du rôle qu'on a fait jouer à l'acétone dans le coma diabétique. Pour Jaksch, cependant, une richesse exceptionnelle en acétone n'est pas un fait constant pour les urines diabétiques et il n'est pas rare, d'après lui, d'observer des cas où cette richesse ne dépasse pas celle qu'on constate à l'état normal. Ces conclusions du professeur berlinois ont été récemment confirmées par les recherches d'Hirschfeld.

Indépendamment de ces deux états pathologiques, fièvres continues et diabète, on a signalé une hypéracétonurie plus ou moins marquée dans un assez grand nombre d'affections. Mais ici les résultats sont loin d'être constants et les auteurs divergent souvent totalement d'opinion. Passons rapidement en revue les cas dans lesquels l'excrétion de l'acétone a paru augmentée : et d'abord ce fait a été signalé par Jaksch dans certains carcinomes. Admis par Le Nobel, Frérichs, il est considéré par Hirschfeld comme insuffisamment démontré. L'acétonurie a été consta-

tée dans la grossesse par Vicarelli qui la regarde comme un signe de la mort du fœtus ; cette conclusion assez étrange s'est vérifiée d'après l'auteur 9 fois sur 135 femmes grosses ; il ajoute que cette acétonurie est passagère et disparaît constamment dans les 4 jours qui suivent l'accouchement.

Engel a remarqué une augmentation notable de l'acétone dans les intoxications par la morphine, l'antipyrine et le plomb.

Enfin Jaksch a signalé une acétonurie plus marquée qu'à l'état normal dans l'inanition, dans les psychoses avec excitation, dans la syphilis. Ses conclusions, au sujet de cette dernière maladie sont combattues par Fisichella et Modica qui n'admettent pas l'excrétion de l'acétone chez les syphilitiques, pas plus d'ailleurs que chez les sujets sains. Quant à l'acétonurie qui accompagne l'inanition, Hirschfeld en a récemment repris l'étude et a montré qu'elle était due à la privation d'hydrate de carbone, les animaux privés de nourriture devant être assimilés à ceux qui sont soumis au régime carné exclusif.

On voit, par ce court exposé, que les recherches touchant l'acétonurie pathologique sont, en dehors du diabète assez peu étendues. De plus les contradictions entre les auteurs sont fréquentes et la cause n'en est pas difficile à trouver : chacun d'eux en effet se servait d'un des nombreux réactifs de l'acétone, à l'exclusion des autres et nous avons vu que leur

inégale sensibilité fait que les uns peuvent faire conclure à la présence de l'acétone dans un liquide où les autres ne peuvent mettre ce corps en évidence.

Dans mes recherches sur le même sujet j'ai essayé d'établir de quel côté était la vérité en étudiant l'acétonurie dans les maladies où cette excrétion avait paru augmentée. Pour cela j'ai caractérisé et dosé l'acétone dans les urines de 36 malades, en même temps que je dosai l'urée et que je mesurai la densité de ces mêmes urines afin qu'il soit permis de se faire une idée des échanges organiques chez les individus observés ; en même temps je signalai, à l'occasion, la présence des produits anormaux tels que la glucose ou l'albumine. J'ai étudié successivement l'acétonurie dans le diabète, dans les maladies fébriles, dans les tumeurs malignes, dans le rhumatisme, etc., sans avoir l'intention de faire une véritable classification mais seulement pour apporter un peu d'ordre dans l'exposé des faits.

Acétonurie dans le diabète. — On sait l'importance de ce fait, à cause du rôle qu'un grand nombre d'auteurs ont fait jouer à l'acétone dans la production des phénomènes du coma diabétique. J'ai rappelé, dans le premier chapitre de ce travail les observations des auteurs et leurs théories sur la pathogénie de cette redoutable complication, je n'y reviendrai pas. Je n'apporte pour ma part aucun fait nouveau permettant de modifier les idées admises à ce sujet : aucun des

diabétiques qu'il m'a été donné d'observer n'ont en effet présenté ces phénomènes et j'ai dû me borner à l'étude de l'acétonurie dans le cours du diabète. Aussi n'essaierai-je pas de trancher la question pour ou contre le rôle pathogène de l'acétone, bien que ma conception du mode de production de ce corps me fasse plus volontiers pencher vers la seconde de ces propositions. Je reviendrai d'ailleurs à ce sujet dans le chapitre suivant.

Ceci dit, voici ce que j'ai noté dans les quatre cas de diabète que j'ai observé :

I. — H... Elie, salle Broussais, n° 34, 30 ans : Diabète sucré.

Urée, par litre.....	5 gr. 1
Glucose, —	65 gr. 7
Acétone, —	0 gr. 116
Volume émis dans les 24 heures	6 litres.
Le malade a succombé à une broncho-pneumonie.	

II. — C... Rose, salle Claude Bernard, n° 9, 45 ans :
Diabète sucré.

Urée, par litre.....	7 gr.
Glucose, —	62 gr. 5
Acétone, —	0 gr. 430
Quantité émise dans les 24 heures ...	8 litres.

III. — D... Marie, salle Andral, n° 20 : Diabète sucré.

Urée, par litre	9 gr. 4
Glucose, —	25 gr. 4
Acétone, —	0 gr. 817

Urines purulentes. — Le volume dans les 24 heures n'a pu être mesuré (gâtisme).

IV. — X... (de la clientèle privée du Dr L...), 50 ans :
Diabète sucré.

Urée, par litre	7 gr.
Glucose, —	96 gr.
Acétone, —	0 gr. 741
Volume émis dans les 24 heures	4 litres 1/2.

Dans ces quatre observations on note :

1° Une acétonurie très marquée atteignant près de 80 fois la valeur de l'acétonurie normale.

2° L'absence de relation entre les quantités de sucre et d'acétone éliminées.

3° L'absence de relation entre l'excrétion de l'urée et celle de l'acétone, fait que j'ai déjà fait remarquer à propos des urines normales.

J'ajouterai que, sauf pour les cas I (décédé à la suite d'une affection intercurrente) et II (sans nouvelles), la santé des malades est relativement satisfaisante à l'heure actuelle, les analyses remontant à un

an. Une conclusion s'impose : c'est que la présence d'une assez grande quantité d'acétone dans les urines n'est pas d'un pronostic grave, au moins immédiatement

De ces quatre observations il est permis de conclure que l'augmentation de l'acétone excrétée est un phénomène très fréquent, sinon constant, dans le diabète et que, au moins quand elle ne dépasse pas les quantités que nous avons trouvées, elle n'est pas en relation avec l'apparition du coma diabétique.

Acétonurie dans les affections fébriles. — Nous avons vu au début de ce chapitre quelles étaient les idées des auteurs relativement à cette hypersécrétion. Je vais donc me borner à rapporter mes recherches à ce sujet. J'ai examiné les urines de trois malades atteints de fièvre typhoïde, de deux paludéens en accès, et de deux malades atteints de pneumonie. Voici d'ailleurs ces observations :

I. — B... Antoine, 23 ans, salle Trousseau, n° 16 :
Fièvre typhoïde (défervescence)

Urée, par litre.	10 gr. 3
Acétone —	0 gr. 058
Quantité émise dans les 24 heures . . .	1,280 cc.
Guérison.	

II. — C... Augustine, 18 ans, salle Claude-Bernard, n° 27 :
Fièvre typhoïde (période d'état)

Urée, par litre 19 gr. 5
Acétone — 0 gr. 165
Quantité émise dans les 24 heures.... 940 cc.
Guérison.

III. — R... Joséphine, 34 ans, salle Claude Bernard, n° 28
Fièvre typhoïde (période d'état). Temp. 40° 1.

Urée, par litre 17 gr.
Acétone — 0 gr. 035
Quantité émise dans les 24 heures.... 1150 cc.
Il y a une assez grande quantité d'urobiline.
Guérison.

IV. — G.-R., 28 ans, salle Broussais, n° 18 : Pneumonie
(période d'état)

Urée, par litre 26 gr. 4
Acide urique, par litre..... 0 gr. 540
Acétone — 0 gr. 045
Quantité émise dans les 24 heures.... 1270 cc.
Il y a de l'urobiline.
Mort.

V. — S... Louis, salle Laënnec, n° 7 : Pneumonie
(défervescence)

Urée, par litre 22 gr. 8
Acétone — 0 gr. 055
Quantité émise dans les 24 heures.... 1400 cc.
Guérison.

VI. — M... François, 32 ans, salle Trousseau, n° 22
Fièvre palustre (type tierce)

Urée, par litre 15 gr. 6
Acétone — 0 gr. 060
Quantité émise dans les 24 heures 1240 cc.
Température observée la plus élevée... 39° 1

VII. — R... Marie, 47 ans, salle Trousseau, n° 30 : Fièvre
palustre (type quotidien)

Urée, par litre 14 gr. 8
Acétone — 0 gr. 005
Quantité émise dans les 24 heures.... 1190 cc.
Il y a de l'urobiline.
Température la plus élevée observée.. 39° 8

Quelles sont les conclusions qu'on peut tirer de ces données ? C'est d'abord qu'il y a :

1° Augmentation de la quantité d'acétone excrétée.

2° Que cette augmentation est peu marquée sauf dans un cas (II) et qu'elle manque même dans un autre (VII).

3° Qu'il n'y a pas de relation entre la température et le poids d'acétone éliminé, ainsi qu'il résulte de la comparaison des cas I et III d'une part, VI et VII d'autre part.

Nous ajouterons que l'excrétion de l'acétone varie d'un individu à l'autre pour la même affection et que sa quantité est sans intérêt pour le pronostic.

Acétonurie dans les tumeurs malignes. — Le fait a été signalé pour la première fois par Jaksch. Admis par Wolpe, Minkowski, il a été contesté par Hirschfeld. Nous rapportons ici les résultats des analyses effectuées sur les urines de quatre malades atteints de tumeurs malignes diverses et diversement localisées. Les urines ont été prises, bien entendu, avant l'opération que ces malades ont subie.

I. — J. S..., 46 ans, salle Larrey, n° 11 : Epithélioma de la voute palatine.

Urée, par litre.	11 gr. 4
Acétone, —	0 gr. 035
Quantité émise dans les 24 heures. . . .	1250 cc.

II. — P. S..., 51 ans, salle Larrey, n° 19 : Sarcome
du testicule.

Urée, par litre.....	10 gr. 5
Acétone, —	0 gr. 045
Quantité émise dans les 24 heures ...	1190 cc.

III. — M. C..., 49 ans, salle Larrey, n° 26 : Epithélioma
de la paupière.

Urée, par litre.....	11 gr. 3
Acétone, =	0 gr. 042
Quantité émise dans les 24 heures....	» »

IV. — B. J..., 55 ans, salle Lisfranc, n° 3 : Epithélioma
de l'anus.

Urée, par litre.....	21 gr. 0
Acétone, —	0 gr. 085
Quantité émise dans les 24 heures...	1300 cc.

Il y a, comme on voit une augmentation notable et constante de l'excrétion de l'acétone qui devient de 2 à 5 fois ce qu'elle est en moyenne à l'état normale. Cette hyperacétonurie est-elle en rapport avec la gravité de la maladie et constitue-t-elle un élément pronostic de quelque valeur ? Je ne le crois pas.

La malade qui fait le sujet de l'observation IV

et qui présentait la plus grande quantité d'acétone portait en effet un néoplasme à marche rapide ayant un précoce retentissement sur l'état général ; mais à côté de cela le malade de l'observation I n'était pas moins gravement atteint et cependant chez lui l'excrétion de l'acétone était relativement peu augmentée.

Acétonurie dans la syphilis. — J'ai eu l'occasion d'examiner les urines de nombreux syphilitiques dans lesquelles j'avais à rechercher le mercure pour le travail de mon ami le docteur Liagre. J'en ai profité pour étudier l'excrétion de l'acétone chez ces malades et je suis arrivé aux résultats suivants : l'excrétion de l'acétone était normale ou à peine augmentée chez les 12 malades sur lesquels ont porté mes observations, la quantité la plus élevée que j'ai trouvée ayant été de 0 gr. 042 par litre d'urine.

Ces résultats confirment quant au fond, les conclusions auxquelles sont arrivés Fisichella et Modica, qui, nous l'avons déjà dit, ont nié l'acétonurie normale et cela parce que les réactifs employés par eux n'étaient pas suffisamment sensibles.

Je me dispense de reproduire ici les observations de ces malades, lesquelles ne présentent rien d'intéressant.

Pour terminer ce chapitre de l'acétonurie pathologique, je réunis en un tableau les résultats de recherches effectuées sur des cas isolés d'affections diverses. On verra par quelques uns des nombres

qui y figurent combien sont variés les états morbides qui peuvent s'accompagner d'une hyperexcrétion d'acétone et aussi comme il serait téméraire de tenter d'en tirer des conclusions touchant les relations de ces mêmes états morbides avec la production et l'élimination de l'acétone. Je me suis attaché à n'étudier que les urines des malades dont le diagnostic était bien établi aussi ai-je cru pouvoir me contenter de désigner les cas sous le nom seul de la maladie, évitant ainsi d'employer une trop grande place à une énumération fastidieuse.

Nom de la maladie	Poids de l'urée par litre	Poids de l'acé- tone par litre	Volume émis dans les 24 h.	Observations
Rhumatisme chro- nique.....	16 gr.5	0 g.004	1310 cc.	»
Mal de Bright	11. 2	0. 025	980	»
Polyadénie	19. 1	0. 010	1290	»
Cirrhose atrophique.	27. 0	0. 018	1300	»
Anthrax.....	17. 6	0. 065	1170	»
Saturnisme	17. 2	0. 005	1230	»
Syphilis pulmonaire.	14. 3	0. 035	980	Urines purulentes
Rhumatisme blen- norrhagique.	13. 2	0. 009	»	»
Lèpre.....	»	0. 030	2200	»
Astasie, Abasie.	9. 5	0. 040	2500	Urines presque incolores
Hémorrhagie céré- brale	18. 0	0. 055	»	Urobilinurie



CHAPITRE VII

Origine de l'acétone dans l'organisme

Nous avons vu que l'acétone se trouvait dans l'urine de l'homme sain et des animaux, que la quantité excrétée augmentait dans certains états morbides, en un mot que cette excrétion se présentait comme une fonction très générale en relation avec les conditions de la vie intime de nos tissus. Quelle est donc l'origine de ce corps ? Quels sont les principes immédiats de l'économie qui lui donnent naissance et cela par quelle suite de transformations ? Avant d'exposer nos idées à ce sujet, voyons donc les explications données par les auteurs.

Remarquons d'abord que les premiers observateurs qui se sont occupés de la question ne connaissaient que l'acétonurie du diabète ; aussi, frappés de l'existence simultanée du glucose et de l'acétone dans les urines de quelques malades atteints de cette affection, pensèrent-ils trouver dans une fermentation particulière du premier de ces deux corps une expli-

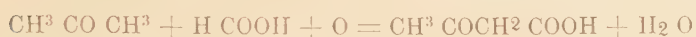
cation de la présence du second. Kaulichs est le premier en date dans cette voie et pense que le ferment est la *sarcina ventriculi*.

Les différentes fermentations ont été tour à tour incriminées. C'est ainsi qu'on a songé d'abord à la fermentation alcoolique. Mais Kaulichs et Albertoni ont montré que parmi les produits secondaires se trouvait non l'acétone mais l'aldéhyde. Au contraire la fermentation lactique donna à ces auteurs des quantités sensibles d'acétone et ils admettent que telle est bien l'origine de ce corps, Ils pensent que cette fermentation s'accomplit dans l'intestin et que de là l'acétone passe dans le sang pour être ensuite éliminée par le rein, la muqueuse respiratoire, etc. Markownikow rejette cette opinion et soutient que l'on n'a trouvé dans l'intestin aucun ferment capable de transformer le sucre en acétone.

Cette explication ne satisfait nullement l'esprit car si à la rigueur elle peut faire concevoir l'acétonurie diabétique elle est tout à fait insuffisante dans l'acétonurie qui accompagne les autres affections.

Aussi Jaksch rejette-t-il cette théorie pour voir dans l'oxydation des matières albuminoïdes l'origine de l'acétone. Il ne précise pas d'ailleurs le mécanisme de cette oxydation, mais il fait remarquer que son hypothèse explique bien l'acétonurie fébrile, très constante et très marquée d'après lui, et il trouve un argument en sa faveur dans ce fait qu'il a vérifié, à

savoir qu'en oxydant la caséine par un mélange de bioxyde de manganèse et d'acide sulfurique on obtient de petites quantités d'acétone. Pour expliquer la présence simultanée de l'acide acétylacétique qui, on le sait, a été trouvé dans les urines riches en acétone, il admet que ce dernier corps peut en agissant sur l'acide formique en présence de l'oxygène donner de l'acide acétylacétique et de l'eau, réaction qui pourrait s'exprimer par l'équation :



D'après les données thermiques cette réaction est improbable et nous verrons d'ailleurs qu'elle ne se produit pas. Au contraire, nous admettrons plus loin la réaction inverse, d'accord en cela avec Minkowsky. Pour ce dernier, l'acide acétylacétique provient de l'oxydation de l'acide β oxybutyrique dont il a constaté la présence dans un certain nombre d'urines diabétiques, et à son tour l'acide acétylacétique, corps très instable, se dédouble en donnant de l'acétone et de l'anhydride carbonique.

Les idées de Jaksch ont été acceptées par la majorité des auteurs et à l'heure actuelle personne ne soutient plus l'hypothèse des fermentations. Hirschfeld a fait quelques réserves récemment sur la théorie de Jaksch et en particulier il n'admet pas que la quantité excrétée mesure la destruction des albuminoïdes.

A ce sujet il fait ingénieusement remarquer que

chez les sujets soumis au régime carné l'adjonction d'aliments gras n'amène pas de diminution sensible de l'excrétion de l'acétone, alors que l'ingestion de ces aliments modère la destruction des albuminoïdes. L'auteur rappelle encore que l'excrétion de l'acétone n'augmente pas constamment dans les maladies fébriles et que, le plus souvent, cette augmentation est sans relation avec la température.

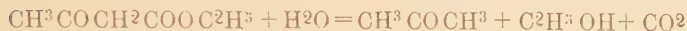
Mes conclusions, on se le rappelle, sont tout à fait semblables, et j'ai, à plusieurs reprises, émis l'idée que l'acétonurie n'indiquait pas nécessairement une dénutrition active.

Arrivons maintenant à l'étude du mécanisme de la production de l'acétone, tel que nous le concevons, à l'édification d'une théorie nouvelle sur quelques points qui a l'avantage de coordonner un certain nombre de faits signalés isolément par les auteurs.

La présence de l'acétone dans les urines est la conséquence de l'existence de ce même composé dans le sang ; fait que j'ai vérifié à nouveau mais qui était signalé depuis longtemps, au moins pour certains cas de diabète. On admet maintenant généralement que l'acétone provient de la décomposition dans le sang de l'acide acétylacétique. Il est d'ailleurs facile de réaliser *in vitro* cette décomposition qui se fait très bien en milieu alcalin. On remarquera que cette dernière condition est réalisée dans le sang.

Je pense, on verra tout à tout à l'heure pourquoi,

que ce n'est pas l'acide acétylacétique à l'état libre qui donne naissance à l'acétone mais bien son éther éthylique qui saponifié grâce à l'alcalinité du sang donne de l'acétone, de l'alcool et de l'acide carbonique. C'est ce qu'exprime l'équation :



Or on sait que l'alcool a été signalé dans les urines normales (Bechamp, Minkowsky) et cela chez des individus qui ne faisaient usage d'aucune boisson fermentée. Les travaux d'Estor et Béchamp (1) sont particulièrement instructifs à ce sujet. Blondeau a même isolé l'alcool du sang normal. Mais, d'autre part, on sait que chez les diabétiques acétonuriques cette excrétion normale de l'alcool est considérablement augmentée, en même temps que chez ces mêmes malades on peut mettre en évidence dans les urines la présence d'une petite quantité d'acide acétylacétique ou plutôt de son éther éthylique qui a échappé à la saponification alors que cette dernière réaction est totale dans le sang des individus normaux. Ainsi chez les individus en bonne santé, il y a dans le sang une petite quantité d'acétylacétate d'éthyle. Normalement encore la saponification de cet éther donne de l'alcool et de l'acétone dont on constate la présence dans le sang et dans les urines. Mais si, sous l'influence d'un

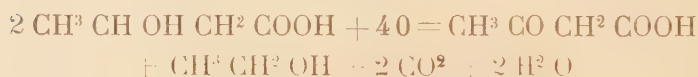
(1) Les travaux relatifs à cette question sont consignés dans la thèse du Dr Jaillot, Paris, 1884.

trouble de la nutrition, passager ou permanent, la quantité de cet acétylacétate d'éthyle dont nous verrons plus loin l'origine, vient à augmenter, il apparaîtra lui-même dans les urines en même temps que les produits de son hydratation. D'où cet acide acétylacétique et son éther proviennent-ils eux-mêmes ?

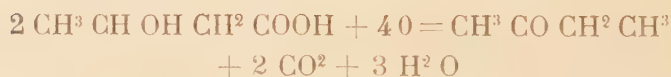
Nous avons vu que Jaksch le faisait provenir de l'union avec oxydation, de l'acétone et de l'acide formique, réaction improbable et qui d'ailleurs remettrait en question l'origine de l'acétone.

Minkowsky a pensé que l'acide acétylacétique dérivait par oxydation de l'acide β -oxybutyrique que l'on rencontre d'ailleurs fréquemment dans les urines diabétiques. Cette hypothèse est parfaitement justifiée par les faits qu'elle explique d'une manière très satisfaisante,

L'équation suivante rend bien compte, il me semble, de la formation de l'acétylacétate d'éthyle par oxydation de l'acide β oxybutyrique :



ou plutôt :



La présence de l'acide β oxybutyrique dans les urines des diabétiques a été démontrée par Külz et Minkowsky, qui parvinrent même à le doser appro-

ximativement en utilisant son pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D = -23.4$. V. Wolpe et Naunyn ont repris ces expériences et ont même constaté un parallélisme remarquable entre la teneur en acide β oxybutyrique et acide acétylacétique dans les urines diabétiques. Je citerai encore les recherches de M. Hugounenq, qui est arrivé à des résultats analogues.

L'existence de l'acide β oxybutyrique, démontrée dans le sang de diabétiques, nous l'admettons en très petite quantité, il est vrai, dans le sang normal ; quoique dans ce cas je ne puisse donner de démonstration directe. Mais on conçoit aisément que le polarimètre ne puisse mettre en évidence la petite quantité de corps actif qui correspond au poids si minime d'acétone trouvé dans les urines normales, d'autant plus qu'il doit s'oxyder au fur et à mesure de sa production.

En résumé nous admettons donc que le sang contient à l'état normal une petite quantité d'acide β oxybutyrique ; que cet acide donne par oxydation de l'éther acetyl acétique dont la saponification grâce à l'alcalinité du sang donne de l'alcool et de l'acétone. Si la quantité d'acide β oxybutyrique vient à augmenter, il devient facile de mettre en évidence ce corps, soit dans le sérum du sang soit dans les urines dans lesquelles il passe dès qu'il se produit plus rapidement qu'il n'est oxydé. Corrélativement on voit apparaître ou augmenter dans les urines des pro-

duits d'oxydation et de dédoublement successifs, c'est-à-dire l'éther acétylacétique puis l'acétone et l'alcool.

Mais cet acide β oxybutyrique lui-même d'où provient-il ?

On admet généralement que les acides alcools, répondant à la formule générale $C^n H^{2n} O^3$, ont deux origines distinctes. On fait en effet provenir les uns, comme l'acide lactique du dédoublement du glucose ou du glycogène dans certaines cellules spéciales suivant un mode identique à celui qui se produit dans la fermentation lactique :

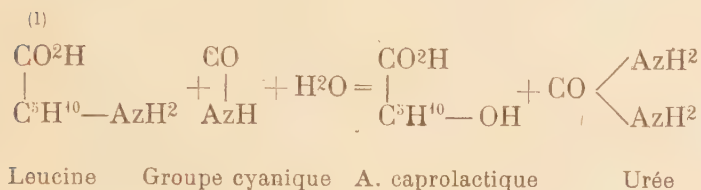


tandis qu'on fait provenir les autres des acides amidés par hydratations et oxydations successives.

M. A. Gautier a insisté dans son livre sur ce mécanisme qui permet de concevoir la formation de l'urée aux dépens des acides amidés tels que la leucine. Il rappelle notamment les intéressantes expériences de Neucki et Schultzer et de Salkowski par lesquelles ces auteurs ont montré que si l'on injecte à des animaux des acides amidés tels que le glycocolle, l'alanine, la leucine, presque tout l'azote des ces corps se retrouve à l'état d'urée, alors qu'il n'y a pas destruction supplémentaire d'albuminoïdes, la quantité de soufre urinaire restant la même.

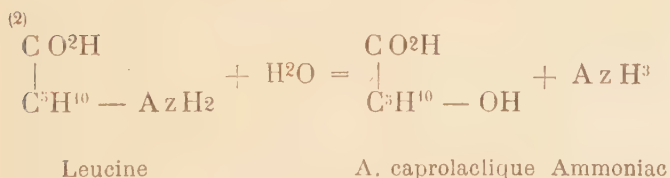
Cette oxydation et cette deshydratation successives

des acides amidés s'accomplit grâce à la présence du groupe cyanique, qui, on le sait, apparaît dans le dédoublement des albuminoïdes. C'est ce qu'exprime l'équation :



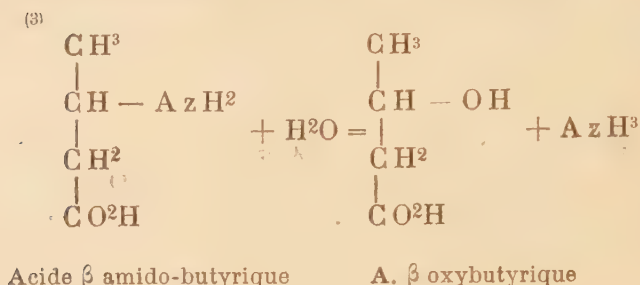
Mais un autre mode de transformation de ces amides-acides est constitué par une hydratation simple sans oxydation de ces mêmes corps, ainsi que cela a lieu dans les fermentations anaérobies.

Il est exprimé par l'équation suivante :



Nous admettons que l'acide β oxybutyrique procède par une réaction analogue, d'un homologue inférieur de la leucine, d'une butalanine, acide amidé à 4 atomes de carbone, dont un isomère, l'acide γ amidobutyrique a été trouvé par M. Schutzenberger parmi les produits d'hydratation de l'albumine.

L'hydratation de ce corps donne bien de l'acide β oxybutyrique, ce qu'exprime l'équation :



Si j'admets que cette hydratation se fait ainsi, au lieu de penser qu'elle a lieu suivant le mécanisme plus complexe exprimé par l'équation ⁽¹⁾ c'est qu'elle a sur cette dernière l'avantage d'expliquer d'une façon satisfaisante deux faits importants.

Le premier de ces faits est que la production de l'acide oxybutyrique et conséquemment celle de l'acétone ne suivent pas nécessairement les variations de l'urée. J'ai insisté à plusieurs reprises sur cette observation et je ferai remarquer ici qu'elle est difficile à concilier avec l'existence d'une réaction dans laquelle la production de l'urée serait corrélative de celle de l'acétone.

Le second fait, très remarquable celui-là, est qu'on a constaté une augmentation considérable de l'ammoniaque urinaire dans les états morbides qui entraînent une hyperacétonurie. Cela résulte sans

contestations possibles des expériences de Hallervorden qui a non seulement signalé mais déterminé quantitativement cette augmentation, dans les pyrexies graves, dans la leucocythémie, et a montré qu'elle était surtout marquée dans le diabète.

Wolpe, en collaboration avec Naunyn et Minowski, a repris ces expériences et a montré un parallélisme remarquable entre la production de l'ammoniaque, de l'acide oxybutyrique et de l'acétone chez les diabétiques.

Je signale en passant que les partisans de la théorie de l'intoxication acide dans le coma diabétique ont vu dans cette production exagérée d'ammoniaque un mode de défense de l'organisme.

Reste à expliquer, l'origine de cet acide β amidobutyrique dont nous avons considéré comme probables la présence et les transformations. Le mécanisme de sa production sera évidemment celui des autres acides amidés que l'on rencontre dans l'organisme, et pour le mettre en lumière il me suffira de rappeler l'exposé si clair que M. A. Gautier a donné dans son Cours de chimie biologique des mémorables expériences de M. Schutzenberger sur les dédoublements par hydratation des albuminoïdes. Celui-ci a en effet montré, dans l'édifice moléculaire si complexe de l'albumine d'œuf l'existence de chaînons tels que :

Nous voyons donc que la formation de l'acétone est le résultat d'un mode particulier d'hydratation des acides amidés qui prennent naissance dans la désintégration des matières protéiques ; que cette hydratation donne de l'ammoniaque et de l'acide β oxybutyrique dont l'oxydation nous conduit à l'éther acétylacétique ; à son tour et en dernier lieu, la saponification de cet éther nous donne l'acétone et l'alcool.

Cette manière de voir, qui, je me hâte de le dire, n'est pas entièrement nouvelle, relie entre eux d'une manière assez heureuse un grand nombre de faits constatés isolément par les auteurs. Elle explique bien cette remarquable corrélation constatée entre la production des corps intermédiaires qui des albuminoïdes conduisent à l'acétone et montre comment cette suite de réactions, portant à l'état normal sur une si infime proportion des matériaux qui constituent nos tissus, peut prendre, sous l'influence d'une perturbation générale de la nutrition, une importance considérable et modifier dans une certaine mesure l'ordre et la nature des réactions bio-chimiques qui caractérisent la vie des tissus.



INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ALBERTONI. — *Die Wirkung und die Verwandlungen*
Archiv. f. exper. Pathol. 1884.
- ARGENSON. — *Sur le dosage de l'acétone dans les urines.*
Bull. de la Soc. Chim. septembre 1896.
- BOURNEVILLE et TEINTURIER. — Progrès médical. 1875.
- BAGINSKY. — *Ueber Acetonurie bei Kindern.* Archiv. f.
experim. Pathol. 1884.
- BECKER. — *Ueber Acetonurie nach der Narkose* Archiv. f.
Path. Anat. CXL. 1.
- BEILSTEIN. — *Handbuch der Organischen Chemie* T. 3.
p. 935.
- CHAUTARD. — *Recherche de l'acétone dans les urines.* Bull.
de la Soc. Chim. 1886.
- CONTI — *Sull'acetonuria.* Riforma medica, 1893.
- DEVOTO. — *Sulla presenza dell'acetone, etc.* Rivista gener.
ital. di clin. medica. N° 14, p. 330.
- EBSTEIN — *Ueber Drusenepithelnekrosen beim Diabetes,*
etc. Deutsch. Arch. f. Klin. Med. 1881.
- ENGEL. — *Mengen Verhältniss des Aceton.* Zeitsch f. Klin.
Medic. 1802.
- FISCHELLA E MODICA. — *Ricerche dell'acetone nelle orine*
dei sifilitici. Riforma Medica, 5 juin 1896.

- FRERICHS. — *Ueber den ploetzlichen Tod. etc.* Zeitschr. f. Klin. Medic. 1883.
- FORSTER. — *Diabetic coma ; acetonuria.* The british Med. Journ. 1878.
- GENNES (DE). — Thèse de Paris. 1884.
- HALLERVORDEN. — *Ueber Ausscheidung von Ammoniak,* Arch. f. experim. Pathol. 1880.
- HIRCHELD. — *Ueber das Coma diabeticum.* Deutsch. Medic. Wochenschr. 1895.
- Centralblatt für innere Medicin. 1896.
- HUGOUNENQ. — *Revue de Médecine,* 1887.
- JAKSCH (VON). — *Ueber Pathol. Acetonurie* Zeitschrift für Klin. Medic. 1882.
- *Ueber Acetonurie und Diaceturie* Berlin (Hirschwald) 1885.
- *Epilepsia acetonicæ.* Zeitschr. für Klin. Medic. 1885.
- *Wiener medic. Wochenschr.* 1889.
- JUFFINGER. — *Eine Fall von Autointoxication mit Aceton.* Wiener Klinische Wochenschr. 1889.
- KAULICH. — *Ueber Acetonbildung im Organismus.* Prager Vierteljahrschrift. 1860.
- KEN TANIGUTI. — *Beiträge zur Chemie der Harn.* Zeitschrift für physiol. Chemie T. XIV, p. 471.
- KUSSMANT. — *Zur Lehre von Diabetes mellitus.* Arch. f. Klin. Medic. 1874.
- LAMBL. — *Virchow's Arch.,* XI. 1857.
- LEGAL. — *Ueber eine neue Acetonreaktion.* Breslauer arztl. Zeitsch. 1883.

- LE NOBEL. — *Ueber einige neue chem. Eigensch. des Acetons*. Nederl. Tydschrift voor Geneeskunde 1883.
- LÉPINE. — *Sur la pathogénie du coma diabét.* Revue de Médecine, 1 87.
- LORENZ. — *Untersuchungen über acetonurie*. Zeitschr. f. Klin. Medicin. 1891.
- MALERBA. — *Un nouveau réactif de l'acétone*. Archives Italiennes de Biologie. T. XXIII.
- MARKOWNIKOW. — Ber. der Deut. chem. Gesell. T. 8, p. 1683 et T. 10, p. 1604.
- MARTZ. — *Dosage volumet. de l'acétone urinaire*. Union pharmaceutique, 1 96.
- MESSINGER. — Ber. der Deut. chem. Gesell. T. 21, p. 3346.
- MINKOWSKY. — *Ueber das Vorkommen von Gxybutters*. Arch. f. experim. Pathol. 1884.
- MOSCATELLI. — *Sopra l'esistenza dell'acetonone nell'orina*. Rivista clinica e terapeutica 1886.
- MOSLER. — *Untersuchungen über die Beschaffen.* Berlin. Klin. Woch. 1866.
- PENZOLZ. — *Beiträge Zur Lehre von Acetonurie*. Deutsch. Arch. f. Klin. Med. 1889.
- PETTERS. — Prager Vierteljahrschrift. 1857.
- QUINKE. — *Ueber Coma diabeticum*. Berlin. Klin. Wochens. 1881.
- ROQUE, DEVIC ET HUGOUNEQ. — Revue de Médecine 1893.
- ROBINEAU ET ROLLIN. — *Dosage volum. de l'acétone*. Moniteur scientifique, 1893.
- ROMME. — *L'Acétonurie*. Th. de Paris, 1888.

- ROSENFELD. — *Ueber die Entstehung des Acetons*. Deut. med. Wochenschrift, 1885.
- RUPSTEIN. — *Ueber das Auftreten des Acetons*. Med. Centralblatt, 1874.
- SCHRACK. — *Ueber Acetonurie und Diaceturie*. Jahrbuch f. Kinderheilkunde 1889.
- STADELMANN. — *Ueber das Coma diabeticum*. Deut. med. Wochensch. 1890.
- STRACHE. — Monats. f. Chemie. T. 13, p. 299.
- SUPINO. — *Di un metodo per la determ. quant. dell'acetone* Rivista generale di clin. medica T. IV, p. 261.
- TAYLOR. — *On the fatal termin. of the diabetes* Guy's Hospital Reports 1881.
- TAPPEINER. — *Ueber die gift. Eigensch. des Acetons*. Deut. Arch. f. Klin. Med. 1883.
- VICARELLI. — Prag. Med. Wochenschr. 1893.
- VIGNON. — *Dosage de l'acétone*. Bull. de la Soc. Chim. 1890.
- WALTER. — *Untersuch ueber die Wirkung* Arch. f. experim. Pathol. 1883.
- WOLPE (VON), NAUNYN ET MINKOWSKY. — *Untersuch. über die Oxybutters. des diab.* Arch. f. experim. Pathol. T. 21, p. 138.

Vu :

Le Président de la Thèse,
GAUTIER.

Vu :

Le Doyen,
BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
GRÉARD.

